

5.2004



L Ä Ä K E I N F O R M A A T I O T A L Ä Ä K E L A I T O K S E L T A
LÄKEMEDELINFORMATION FRÅN LÄKEMEDELSVERKET, FINLAND | DRUG INFORMATION FROM THE NATIONAL AGENCY FOR MEDICINES, FINLAND



5.2004

12. vuosikerta
12 årgången
12th Annual volume

Pääkirjoitus

Hannes Wahlroos	3	Lääkettä lääkkeiden saatavuusongelmaan
Tarja Rautanen	4	Lasten akuutin ripulin nykyiset hoitolinjat
Ali Bardy	7	Kliininen lääketutkimus ja EU
Tiina Seppä	10	Vuonna 2003 Lääkelaitokselle ilmoitetut kliiniset lääketutkimukset
Hannu Koponen Ulla Lepola	12	Lume psykiatrisissa lääketutkimuksissa
Eija Kalso	16	Lumevaikutuksen neurobiologiasta

Uutta lääkkeitä

Kimmo Malminiemi	19	Eplerenoni
------------------------	----	------------

Terveydenhuollon laitteista ja tarvikkeista

Robin Lindén	21	Hammashoidon vaaratilanteet 1995–2003
--------------------	----	---------------------------------------

Eläinlääkkeistä

Taina Kivistö	25	Ymmärräthän yskän...
Tita-Maria Saukko	26	Loperamidimyrkytykset ivermektiiniyliherkillä colliekoirilla
Jouko Koppinen	27	Eläinlääkkeiden erityislupien valvonta tiukkenee
	27	Uusia eläinlääkkeiden myyntilupia

Ex tempore

	28	Rofekoksibivalmisteet vedetty kaupasta
	29	Kasvilääkevalmistekomitean ensimmäinen kokous
	29	Uusia julkaisuja Lääkelaitokselta
Leila Mälkönen	30	Täsmennettyä tietoa lääkkeiden saatavuudesta

Lehden artikkelien otsikot löytyvät aiheittain ryhmiteltyinä Lääkelaitoksen kotisivulta www.nam.fi tai www.laake-laitos.fi kohdassa Julkaisut ja lomakkeet – TABU. Hakemistossa ovat mukana artikkeliaiheet ensimmäisestä numeros-
ta (1,93) lähtien. Vuodesta 2000 lähtien lehdet ovat kotisivuilla pdf-muodossa.



Hannes Wahlroos
YLIJOHTAJA, PROFESSORI
Lääkelaitos

Lääkettä lääkkeiden saatavuusongelmaan

Vuosi sitten tällä ja muilla julkisilla palstoilla kirjoiteltiin lääkkeiden saatavuusongelmasta Suomessa. Ilmeni, että kymmenessä vuodessa myyntiluvallisten lääkkeiden tosiasiallinen saatavuus markkinoilla oli pudonnut lähes 100 %:n saatavuudesta 77 %:iin kaikista voimassa olevista myyntiluvista. EU:n keskitetysti hyväksytyjen lääkevalmisteiden kohdalla tilanne oli vieläkin huonompi.

Lääkelaitos on tehostanut lääkevalmisteiden saatavuuden seurantaan. Viime elokuun tietojen (ks. s. 30 *ex tempore* -palsta) mukaan saatavuustilanne on edennyt huonompaan suuntaan. Yli kolmannes voimassa olevista myyntiluvallisista lääkevalmisteista ei ole tosiasiallisesti kaupan Suomessa. Asiantilaa selittää osaltaan se, että parina viime vuonna Lääkelaitos on voinut käsitellä suuret myyntilupahakemusten määrät säädetyissä käsittelyajoissa, eivätkä hakijat ole vielä ehtineet tuoda lääkevalmisteita markkinoille. Valitettavasti näitä "ei oo" -listan valmisteita löytyy runsain mitoin aiemmiltakin vuosilta.

Tilanteeseen on monia syitä, joista vähäisin ei ole se, että EU:ssa on sallittu myyntilupien hakeminen ilman mitään velvollisuutta lääkevalmisteen kaupan pitämiseen. Tästä kärsivät etenkin pienten lääkemarkkinoiden jäsenvaltiot ja sellaiset maat, joiden hyvin toimiva lääkevalvonta houkuttelee myyntiluvan hakijoita käyttämään kyseisen maan myöntämää myyntilupaa ainoastaan ponnahduslautana luvan saamiseksi muissa maissa.

Suomen ja EU:n lääkemarkkinoiden ja lääkevalvonta-

järjestelmien kannalta on erinomaista, että ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä koskevaa EU:n direktiiviä on muutettu uudella direktiivillä, joka sisältää mm. seuraavan sisältöiset määräykset¹:

Lupa lakkaa olemasta voimassa, jollei myyntiluvan saanutta lääkettä ole tosiasiallisesti saatettu markkinoille luvan myöntäneessä jäsenvaltiossa kolmen vuoden kuluessa luvan myöntämisestä.

Siinä tapauksessa, että aiemmin jäsenvaltiossa markkinoille saatettu myyntiluvan saanut lääke ei enää tosiasiallisesti ole saatavilla markkinoilla tässä jäsenvaltiossa kolmena peräkkäisenä vuotena, kyseiselle lääkkeelle myönnetty myyntilupa lakkaa olemasta voimassa.

Nämä määräykset saatetaan Suomessa voimaan lääkelaisissa 30.10.2005 mennessä. Aivan kuten lääketeollisuuden taholta on todettu, myyntiluvan hakemisen tarkoitus on saada lääkevalmiste markkinoille.

Uudet määräykset auttavat lääketeollisuutta ja viranomaisia siinä, että etukäteisharkinnalla voidaan välttää tarpeettomalta hakemusten valmistelulta, niiden käsitteilyltä, myyntilupien ylläpitotehtäviltä ja rahanmenolta. EU:ssakin on havaittu hyväksi se vanha periaate, että lupajärjestelmällä täytyy olla tarkoitus, joka toteutuu.

¹ Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi 2004/27/EY (artikla 24(4) ja 24(5); EUVL L136, 30.4.2004, s. 43.



Tarja Rautanen

LT, LASTENTAUTIEN ERIKOISLÄÄKÄRI
Jorvin sairaala

Lasten akuutin ripulin nykyiset hoitolinjat

Akuutti ripuli on edelleen yleinen lasten sairaus Suomessa johtaen noin 3 500 sairaalahoitojaksoon vuodessa (1). Kuolleisuus ripuliin on Suomessa dramaattisesti vähentynyt viime vuosikymmenien aikana. Kuitenkin vuosina 1986–1995 vielä yhdeksän perustervettä lasta kuoli ripuliin Suomessa (1). Yli puolet kuolemista tapahtui kotona tai matkalla sairaalaan, mikä korostaa tehokkaan kotihoidon ja oikein ajoitetun hoitoon hakeutumisen tärkeyttä.

Suomessa, kuten muissakin kehittyneissä maissa, valtaosa ripuleista on virusten aiheuttamia, ja bakteeriripulit ovat harvinaisia (2). Antibiooteilla on siis harvoin sijaa ripulin hoidossa. Ripulin pahin komplikaatio on kuivuma, ja hoito tähtääkin tämän komplikaation estämiseen ja hoitamiseen. Nestehoidon toteutus on riippumaton ripulin etiologiasta. Jo yli 30 vuoden ajan käytössä ollut suun kautta annettava ripulijuoma on mullistanut ripulin hoidon ja maailmanlaajuisesti pelastanut jo miljoonia lapsia. Suomen sairaaloissa ripulijuoman käyttöönotto ja keskeyttämättömän ruokinnan omaksuminen 1980-luvulla on hyvien hoitotulosten lisäksi johtanut sairaalahoitojaksojen lyhentymiseen vuorokaudella vuosina 1986–1995 (1).

Monissa kehittyneissä maissa on

herännyt huoli lasten ripulin epäadekvaatista hoidosta. Englannissa yli kolmasosa lapsista sai perhelääkäriltä riittämättömät hoito-ohjeet ripuliin (3). USA:ssa yli puolet lastenlääkäreistä ei noudattanut AAP:n (*American Academy of Pediatrics*) ohjeita ripulijuoman käytöstä ja keskeyttämättömästä ruokinnasta (4). Britanniassa yli puolet farmaseuteista antoi vanhemmille vääriä ohjeita lasten ripulin hoidosta, suosittaen ripulilääkkeitä ja kehottaen lopettamaan imetyksen ripulin ajaksi (5).

Tältä pohjalta espoolaisissa lasten- ja äitiysneuvoloissa suoritettiin 1996 takautuva väestöpohjainen kyselytutkimus lasten ripulin kotihoitokäytäntöjen selvittämiseksi (6). Siinä haastateltiin 1 726 äitiä ja heidän 2 230 alle 5-vuotiasta lastaan.

Tutkimuksessa kävi ilmi, että 37 %:lle lapsista annettiin kotona ripulijuomaa ripulin aikana (70 %:lle, mikäli tauti oli niin hankala että lapsi joutui sairaalahoitoon), 55 %:lle lapsista tarjottiin normaali tai tavallista suurempi määrä ruokaa ripulin aikana ja 7 %:a lapsista paastotettiin ripulin aikana. Imetetyistä lapsista 74%:lle tarjottiin rintamaitoa tavallista tiheämmin ripulin keston ajan. Luvut osoittavat, että kotihoitokäytännöt eivät ole optimaalisia, mutta ne ovat selvästi kohentuneet verrattuna vuosiin 1978 ja 1987 (taulukko 1), (6, 7). Kaikki äidit eivät ole tietoisia ripulijuomasta ja jatkuvan ruokinnan tärkeydestä. Siten terveyskeskuksista, neuvoloista ja apteekkeista ripulin hoitoon annettavat neuvot ovat keskeisessä asemassa.

Taulukko 1. Lasten akuutin ripulin kotihoitokäytäntöjen muutos Suomessa vuosina 1978–1996 (Isolaari ym. 1989, Rautanen ym. 1998)

	1978	1987	1996
Ripulijuoman käyttö ennen sairaalaan tuloa	3 %	29 %	70 %
Ripulioirelääkkeiden käyttö	11 %	3 %	0,7 %
Paastotus	67 %	53 %	7 %

Lasten akuutin ripulin hoidon neljä tärkeää periaatetta

- Nesteytys eli kuivuman kehittymisen ehkäisy ja jo kehittyneen kuivuman korjaus
- Jatkuva ruokinta
- Probioottien käyttö
- Ripulioirelääkkeiden käytön välttäminen

Nesteytys

Kuivuman kehittymisen estäminen on aloitettava heti ripulitaudin alkessa. Vanhempien tulisi tällöin tarjota lapselle tavallista runsaammin nesteitä (8). Jos lasta vielä imetetään, imetyskertoja tulisi lisätä, sillä rintamaito on erinomainen ripulijuoma (8, 9). Paras kuivuman estojuoma on apteekista saatava ripulijuoma, sen rinnalla tulee tarjota vapaasti vettä. Ennaltaehkäisyvaiheessa myös laimeat mehut, maito ja veli ovat sopivia juomia. Runsaasti sokeria sisältäviä juomia, kuten virvoitusjuomia, ei tule käyttää. Korkean sokeripitoisuutensa vuoksi nämä juomat eivät nesteytä vaan päinvastoin aiheuttavat osmoottista ripulia ja edesauttavat kuivuman kehittymistä.

Kuivuman ehkäisyssä ripulijuomaa annetaan noin 1/2 dl ripuliulostetta kohti alle 2-vuotiaalle lapselle ja noin 1 dl ripuliulostetta kohti yli 2-vuotiaalle (8). Mikäli lapsella jo on kuivuman merkkejä, tulisi kuivuman aste arvioida painonmenetyksen tai kliinisten löydösten perusteella ja menetys ylikorvata noin 4/3-kertaisena 6 tunnin sisällä (10). Tämän jälkeen jatketaan runsaiden nesteiden antoa kuivuman ehkäisyyn tapaan. Ripulin keskimääräinen kesto on 4,8 vrk (6), runsaiden nesteiden annon on jatkuttava koko ripulin keston ajan.

Lievässä ja keskivaikeassa kuivumassa suun kautta annettava ripulijuomanesteytys on osoitettu lukuisissa tutkimuksissa vähintään suonensisäisen nesteytyksen veroiseksi, jopa sitä paremmaksi: suun kautta nesteytetyillä lapsilla ripulin kesto on lyhempi ja painonkehitys parempi suonensisäisesti nesteytettyihin lapsiin verrattuna (11, 12). Vakava kuivuma vaatii suonensisäisen nesteytyksen. Tällöinkin suun kautta tapahtuvaan nesteytykseen tulisi siirtyä mahdollisimman nopeasti kuivuman korjaututtua (8).

On syytä ottaa yhteys lääkäriin, jos lapsella on selviä kuivuman merkkejä, lapsi on hyvin levoton tai väsähtää, ripulointi ja/tai oksentelu on hyvin tiheää tai ulosteet ovat verisiä. Alle 6 kk:n ikäisten imeväisten ripulin yhteydessä lääkäriin on lähettävä erityisen herkästi, koska kuivuma voi kehittyä nopeasti.

Jatkuva ruokinta

Suomessakin paastotus oli pitkään osa ripulin käypää hoitoa. Lukuisissa kliinisissä tutkimuksissa on osoitettu ripulin keston lyhenevän ja painonkehityksen paranevan, jos lapset alkavat saada iänmukaista täysimääräistä ruokaa heti alkunesteytyksen jälkeen. Paastotus tai asteittainen ruuan aloitus johtaa ripulin pitkittymiseen, heikompaan painonnousuun ja limakalvovaurioon (13, 14).

Kuivuman korjauksen jälkeen lapselle tarjotaan energiarikasta ja helposti sulavaa ruokaa jopa tavallista tiheämmin (8). Imetystä jatketaan kuivuman korjauksen aikana (8, 9). Vastikkeita tai maitotuotteita ei tule laimentaa, eikä tavallisessa ripulissa ole syytä siirtyä maitodottomaan ruokavalioon (14, 15).

Probioottien käyttö

Probioottien eli suoliston hyvinvointia lisäävien elävien mikro-organismien käytön on osoitettu lyhentävän akuutin ripulin kestoa (16, 17, 18, 19). Maitohappobakteerivalmisteet voimistavat suolen immuunivastetta, tuottavat bakteerien kasvua estäviä aineita ja vaikeuttavat taudin aiheuttajien kiinnittymistä suolen limakalvolle (16, 17, 20, 21). Ajoissa aloitettu probioottihoito lyhentää ripulin kestoa noin vuorokaudella. Suositettu annostus on yksi maitohappobakteeritabletti tai -jauheannos tai vaihtoehtoisesti hapanmaitovalmisteannos kahdesti vuorokaudessa ripulin keston ajan.

Suomalaisäidit ovat nopeasti omaksuneet probioottihoidon. Espoolaisessa neuvolatutkimuksessa 44 % lapsista oli saanut probioottivalmistetta ripulin aikana.

Ripulioirelääkkeiden käytön välttäminen

Ripulioirelääkkeet eivät korjaa ripulin varsinaista komplikaatiota, kuivumaa. Antimotiliteettilääkkeet (loperamidi, opioidit) lamaavat suolen peristaltiikkaa vähentäen siten ulostuskertoja. Ripuliulosteen sekreetiota ja kuivuman kehittymistä ne eivät estä. Ne vaikeuttavat kuivuman arviointia, koska paino ei laske eikä todellinen ulostemäärä näy. Ne voivat aiheuttaa haittavaikutuksia, kuten suolilamaa ja keskushermosto-oirei-

ta, jotka vaikeuttavat nesteytyksen onnistumista. Näitä lääkkeitä ei tule käyttää lapsilla, ja aikuisillakin niistä on mahdollista hyötyä vain tilapäisessä käytössä, esimerkiksi mahdollistamaan kotimatka lentokoneella. Adsorboivien lääkeaineiden (lääkehiili, vismutti) ajatellaan adsorboivan bakteerien ripulia aiheuttavien toksineja. Käytännössä näiden lääkkeiden vaikutus on merkityksetön ja niitä voidaan nimittää "ulostekosmetiikaksi". Ne eivät juuri aiheuta sivuvaikutuksia, mutta voivat antaa väärää turvallisuuden tuntua, johtaa nesteytyksen laiminlyöntiin ja lisäävät hoidon hintaa (22, 23).

Suomessa ripulioirelääkkeiden käyttö ei ole koskaan ollut suuri ongelma (taulukko 1) verrattuna moiniin Etelä-Euroopan maihin tai kehitysmaihin, joissa oirelääkkeiden käyttöaste voi olla yli 50 %. Espoon neuvolatutkimuksessa oirelääkkeiden käyttöprosentti oli 0,7 % (3). Kaksikolmasosaa näistä lääkkeistä oli saatu ulkomailta.

Yhteenveto

Lasten ripulin hoitokäytännöt sairaaloissa ja kotona ovat parantuneet ja noudattavat pitkälti WHO:n hoitosuosituksia. Ripulijuomatietämystä on edelleen lisättävä, sillä sen käyttöasteen tulisi olla lähellä 100 % akuuteissa ripulitaukeissa niin koti- kuin sairaalaolosuhteissa.

Kirjallisuus

1. Vesikari T, Rautanen T, von Bonsdorff C-H (1999): Rotavirus gastroenteritis in Finland: burden of disease and epidemiological features. *Acta Paediatr Suppl* 426: 24-30.
2. Thapar N, Sanderson IR (2004): Diarrhoea in children: an interface between developing and developed countries. *Lancet* 363: 641-653.
3. Jenkins HR, Ansari BM (1990): Management of gastroenteritis. *Arch Dis Child* 65:939-941.
4. Snyder JD (1991): Use and misuse of oral therapy for diarrhea: comparison of US practices with American Academy of Pediatrics recommendations. *Pediatrics* 87:28-33

5. Goodburn E, Mattosinho S, Mongi P, Waterston T (1991): Management of childhood diarrhoea by pharmacists and parents: Is Britain lagging behind the Third World? *Brit Med J* 302: 440-443.
6. Rautanen T, Halme S, Vesikari T (1998): Community-based survey of paediatric diarrhoeal morbidity and home treatment practices in Finland. *Acta Paediatr* 87: 986-90.
7. Isolauri E, Jalonon T, Mäki M (1989): Acute gastroenteritis. Changing pattern of clinical features and management. *Acta Paediatr Scand* 78: 685-691.
8. WHO (1995): The treatment of diarrhoea: a manual for physicians and other senior health workers, WHO/CDR/95.3. Geneva: World Health Organization.
9. Khin-Maung-U, Nyunt-Nyunt-Wai, Myo-Khin, Mu-Mu-Khin, Thin-U, Thane-Toe (1985): Effect on clinical outcome of breastfeeding during acute diarrhoea. *Brit Med J* 290: 587-589.
10. Vesikari T, Rautanen T, El-Radhi S (1992): Kevyt-ORS - hypotoninen juoma lasten ripulin nestehoitoon. *Suom Lääkäril* 47 (7): 599.
11. Vesikari T, Isolauri E, Baer M (1987): A comparative trial of rapid oral and intravenous rehydration in acute diarrhoea. *Acta Paediatr Scand* 76: 300-305.
12. Fonseca BK, Holdgate A, Craig JC (2004): Enteral vs intravenous rehydration therapy for children with gastroenteritis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 158: 483-490.
13. Isolauri E, Vesikari T (1985): Oral rehydration, rapid feeding and cholestyramine for treatment of acute diarrhoea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 4: 366-374.
14. Brown KH, Peerson JM, Fontaine O (1994): Use of nonhuman milks in the dietary management of young children with acute diarrhea: a meta-analysis of clinical trials. *Pediatrics* 93: 17-27.
15. Isolauri E, Vesikari T, Saha P, Viannder M (1986): Milk versus no milk in rapid refeeding after acute gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 5: 254-261.
16. Majamaa H, Isolauri E, Saxelin M, Vesikari T (1995): Lactic acid bacteria in the treatment of acute rotavirus gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 20: 333-338.
17. Isolauri E, Juntunen M, Rautanen T, Sillanauke P, Koivula T (1991): A human *Lactobacillus* strain (*Lactobacillus casei* sp strain GG) promotes recovery from acute diarrhea in infants. *Pediatrics* 88: 90-97.
18. Rautanen T, Isolauri E, Salo E, Vesikari T (1998): Management of acute diarrhoea with low osmolarity oral rehydration solutions and *Lactobacillus* strain GG. *Arch Dis Child* 79: 157-160.
19. Guandalini S, Pensabene L, Zikri MA, DIAS JA, Casali LG, Hoekstra H, Kolacek S, Massar K, Micetic-Turk D, Papadopoulou A, Sousa JS, Sandhu B, Szajewska H, Weizman Z (2000): *Lactobacillus* GG administered in oral rehydration solution to children with acute diarrhoea: a multicenter European trial. *J Ped Gastroenterol Nutr* 30: 54-60.
20. Silva M, Jacobus NV, Deneke C, Gorbach SL (1987): Antimicrobial substance from human *Lactobacillus* strain. *Antimicrob Agents Chemoter* 31: 1231-1233.
21. Goldin BR, Gorbach SL, Saxelin M, Barakat S, Gualtieri L, Salminen S (1992): Survival of *Lactobacillus* species (strain GG) in human gastrointestinal tract. *Dig Dis Sci* 37:121-128
22. WHO (1990): The rational use of drugs in the management of acute diarrhoea in children. Geneva. World Health Organization.
23. Haak H, Claeson ME (1996): Regulatory actions to enhance appropriate drug use: the case of antidiarrhoeal drugs. *Soc Sci Med* 42: 1011-1019.

Kliininen lääketutkimus ja EU

Keväällä 2004 saatettiin Suomessa voimaan Euroopan parlamentin ja neuvoston lääketutkimusdirektiivi. Euroopan unionin komissio on antanut sen perusteella direktiivin tutkimuslääkkeiden valmistustavoista ja yksityiskohtaiset ohjeet tutkimuksista tehtävistä ilmoituksista, haittavaikutusten seuraamisesta ja lääketutkimuksia koskevasta viranomaisille tarkoitettu tietokannasta. Lausunnoille on lähetetty hyvää kliinistä tutkimustapaa koskeva komission direktiiviehdotus. Direktiivit ja ohjeet käsittävät yhteensä kolmisensataa sivua. Akateemiset tutkimusorganisaatiot sekä johtavien lääketieteellisten lehtien pääkirjoittajat ovat aiheellisesti huolestuneet lisääntyneen byrokratian vaikutuksista lääkeyrityksistä riippumattomalle tutkimukselle.

Tämän kirjoituksen tarkoitus on kertoa tutkijoille muutoksista lääketutkimusten valvonnassa ja neuvoa, miten he voivat selviytyä tässä tihentyneessä normien viidakossa.

Muutokset

Lääketutkimusdirektiivin takia muutettiin Suomessa tutkimuslakia ja lääkelakia ja annettiin uusi kliinisiä lääketutkimuksia koskeva Lääkelaitoksen määräys. Suurin periaatteellinen muutos on tutkimuslain kuudennessa pykälässä. Sen mukaan henkilö ei voi osallistua kliiniseen lääketutkimukseen, jollei hän itse, hänen lähiomaisensa tai laillinen edustajansa ole antanut siihen suostumusta. Muissa kuin lääketutkimuksissa henkilö voi olla tutkittavana ilman suostumusta, jos sitä ei asian kiireellisyyden tai tutkitavan terveydentilan vuoksi voida saada ja toimenpiteestä on odotettavissa välitöntä hyötyä potilaan terveydelle.

Eräitä muutoksia on tullut myös eettisten toimikuntien työhön. Niiden tehtävänä on edelleen arvioida ennakkolta tutkimushankkeet ja antaa niistä lausunto sekä seurata ja ohjata tutkimuseettistä keskustelua alueellaan. Tutkimuslain muutoksen jälkeen eettisille toimikunnille tulee lähettää myös ilmoitukset vakavista odottamattomista haittavaikutuksista, tutkimussuunnitelman olennai-

sista muutoksista ja tutkimuksen päättymisestä. Laissa ei tosin määrätä toimikunnille mitään näihin ilmoituksiin liittyviä tehtäviä. Uutta on myös, että eettisten toimikuntien on toimitettava suunniteltuja lääketutkimuksia koskevat lausuntonsa myös suoraan Lääkelaitokselle, ei ainoastaan tutkimuksesta vastaavalle henkilölle.

Määräaikoja koskevat muutokset ovat vähäisiä. Lääkelaitoksella on edelleen enintään 60 vuorokautta aikaa useimpien tutkimusilmoitusten käsittelyyn. Jos lisäselvityksiä ei pyydetä tämän ajan kuluessa, voi tutkimuksen aloittaa. Geenihoidtoa, somaattista soluhoidtoa tai muunto-geenisia organismeja sisältäviä lääkkeitä tutkittaessa ilmoitusten enimmäiskäsittelyaika on nyt 90 vuorokautta, eikä näitä tutkimuksia saa aloittaa ilman Lääkelaitoksen lupaa. Samat määräajat koskevat nyt myös eettisiä toimikuntia.

Muut muutokset liittyvät lääkkeiden valmistukseen, ilmoitusmenettelyihin ja lomakkeisiin. EU:n alueella käytetään yhteisiä lomakkeita, kun viranomaisille ja eettisille toimikunnille ilmoitetaan tutkimuksista, tutkimussuunnitelmien muutoksista ja tutkimusten päättymisestä. Ainakin suuret lääkeyritykset siirtynevät tulevaisuudessa lääketutkimuksissa todettujen haittavaikutusten sähköiseen ilmoittamiseen. Järjestelmän pitäisi toimia vuonna 2005.

Tutkimuslääkkeiden valmistus ja maahantuonti

Jos tutkimuslääkkeet valmistetaan Suomessa, tulee valmistajalla olla Lääkelaitoksen myöntämä valmistuslupa. Lääkkeet voidaan valmistaa lääketehtaassa, apteekissa, sivuapteekissa, sairaala-apteekissa, lääkekeskuksessa tai lääkkeitä kliinisiin tutkimuksiin valmistavassa yksikössä. Viimeksi mainittua yksikköä ei ole aikaisemmissa säädöksissä. Esimerkiksi jokin yliopiston laitos voi tietysti edellytykset täytettyään saada Lääkelaitokselta luvan tällaiseen toimintaan.

Kliinisessä tutkimuksessa käytävät lääkkeet tulee valmistaa lääkkeiden hyvien tuotantotapojen mukaisesti. Lääkelaisissa on tarkemmat määräykset siitä, miten tämä varmistetaan. Oikeus tuoda maahan tutkimuslääkkeitä on lääkelaisissa annettu nyt myös lääkkeitä kliinisiin tutkimuksiin valmistavalle yksikölle. Yksityishenkilö ei saa tuoda Suomeen tutkimuslääkkeitä.

Ilmoitus kliinisestä lääketutkimuksesta

Ilmoitus eettiselle toimikunnalle ja Lääkelaitokselle on tehtävä ihmiseen kohdistuvasta interventiotutkimuksesta, jolla selvitetään joko lääkkeen vaikutuksia ihmisessä tai farmakokinetiikkaa tai molempia. Interventiolla tarkoitetaan kaikkia

normaalista lääketieteellisestä käytännöstä poikkeavia toimenpiteitä, kuten ylimääräisiä diagnoosi- ja seurantamenetelmiä. Komission yksityiskohtaisissa ohjeissa näihin toimenpiteisiin luetaan myös kysely- ja arviointilomakkeiden käyttö, elleivät ne kuuluu potilaan normaaliin hoitoon.

Ilmoitusta Lääkelaitokselle ei tarvita, jos tutkimus täyttää kaikki seuraavat ehdot: Lääke määrätään hyväksytyn valmisteyhteenvedon mukaisesti, tutkimussuunnitelmassa ei määrätä etukäteen hoito-ohjelmaa, päätös lääkkeen määräämisestä on täysin riippumaton tutkimukseen mukaan ottamista koskevasta päätöksestä, tutkittaviin henkilöihin ei sovelleta ylimääräisiä diagnoosi- tai seurantamenetelmiä ja tietojen analysoinnissa käytetään epidemiologisia menetelmiä.

Ilmoitus tehdään lomakkeella, joka löytyy Euroopan lääkeviraston (EMA) verkkosivuilta www.ema.eu.int/. Ensin hankitaan turvakoodi, sitten saadaan tutkimukselle EudraCT-tunnistenumero, ja sitten voidaan täyttää itse lomake. Lomakkeen täyttää helpottavat valikot, lisäksi tutkimuksesta ja käytettävästä lääkkeestä riippuen voidaan useita sivuja jättää täyttämättä. Toistaiseksi on käytössä vain englanninkielinen lomake, mutta sen voi täyttää myös suomeksi tai ruotsiksi.

Ilmoituslomakkeen täyttäminen vaikuttaa varmasti aluksi mutkikkaalta. Ohjeita sen täytöstä saa Lääkelaitoksen verkkosivulta <http://www.nam.fi/laakevalvonta/laaketutkimukset/eudract.html>. Euroopan lääkeviraston sivulta löytyy myös testitietokanta, jossa EudraCT-lomakkeen täyttämistä voi harjoitella. Monikansallisten tutkimusten ilmoittaminen helpottuu, koska samaa lomaketta voidaan käyttää kaikissa EU:n jäsenvaltioissa ja tutkimuksesta käytetään kaikissa niissä samaa tunnistetta.

Täytetty lomake tulostetaan paperille ja allekirjoitetaan. Tiedosto kopioidaan .xml-muodossa levykkeelle, joka toimitetaan Lääkelaitokselle muiden tutkimusilmoitukseen liittyvien asiakirjojen mukana. Ilmoitusta ei voi tehdä sähköpostilla eikä telekopiolla. Koska lomaketta ei vielä saa suomen- tai ruotsinkielisenä, Lääkelaitos on toistaiseksi ot-

tanut vastaan vanhalla lomakkeella 732 tehdyt vain Suomessa tehtäviä ei-kaupallisia tutkimuksia koskevat ilmoitukset.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Uudet EU:n ohjeet muuttavat haittavaikutusten ilmoittamista Lääkelaitokselle. Monikansallisista tutkimuksista on nyt ilmoitettava Suomessa todettujen lisäksi myös ulkomailla todetut vakavat odottamattomat haittavaikutukset. Kuten ennenkin, vakavat odottamat haittavaikutukset, jotka ovat johtaneet kuolemaan tai hengenvaaraan, ilmoitetaan Lääkelaitokselle ja eettiselle toimikunnalle seitsemän päivän kuluessa siitä, kun toimeksiantaja on saanut niistä tiedon. Muut vakavat odottamattomat haittavaikutukset on ilmoitettava 15 päivän kuluessa. Ilmoitus tehdään kirjallisesti käyttäen CIOMS-1-lomaketta (löytyy CIOMS-järjestön sivuilta, www.cioms.ch/) tai vastaavaa. Yli vuoden kestäviistä tutkimuksista on toimitettava vuosittain lyhyt, sivun tai parin mittainen selvitys tutkittavien turvallisuudesta. Siihen on liitettävä luettelo tutkimuksessa Suomessa ja ulkomailla ilmenneistä vakavista haittavaikutuksista, ei siis ainoastaan vakavista odottamattomista haittavaikutuksista.

Haittavaikutusilmoitukset on tarkoitus tehdä tulevaisuudessa pääosin sähköisesti EudraVigilance-verkoston kautta. Jotkut monikansalliset lääkeyritykset käyttävät verkostoa jo nyt ilmoittaessaan myyntiluvallisten lääkkeiden haittavaikutuksista ja ne käyttänevät sitä tulevaisuudessa myös lääketutkimuksissa todettujen haittojen ilmoittamiseen. Verkoston klinisiä lääketutkimuksia palvelevan osan arvioidaan valmistuvan vuoden 2005 aikana.

Tutkimussuunnitelman muutokset ja tutkimuksen päättäminen

Tutkimussuunnitelman olennaiset muutokset ja tutkimuksen päättäminen ilmoitetaan Euroopan lääkeviraston sivuilta löytyvillä lomakkeilla. Täytetyt lomakkeet tulostetaan paperille ja toimitetaan liitteineen Lääkelaitokselle ja eettisille toimikunnille. Nämäkin lomakkeet ovat toistaiseksi käytössä vain englannin-

kielisinä, mutta ne voidaan täyttää myös suomeksi tai ruotsiksi. Olen naisten muutosten käsittelylle Lääkelaitoksessa tai eettisessä toimikunnassa ei aikaisemmin ollut määräaikaa, nyt siksi on määrätty 35 päivää. Jos eettinen toimikunta tai Lääkelaitos ei esitä huomautuksia tai pyydä lisäselvityksiä määräajan kuluessa, tutkimusta voidaan jatkaa muutetun suunnitelman mukaisesti.

Toimeksiantajan tai tutkijan on muistettava lähettää selvitys tutkimustuloksista Lääkelaitokselle viimeistään vuoden kuluttua tutkimuksen päättymisestä. Näin on pitänyt tehdä aikaisemminkin, mutta valitettavan usein asia unohtuu. Selvitys tuloksista voidaan antaa eripainoksen, yhteenvedon tai abstraktin muodossa. Täydellinen tutkimusraportti toimitetaan vain Lääkelaitoksen pyynnöstä.

Ohjeita lääketutkimusten määräysviidakossa suunnistavalle

- *Avaa tietokone ja internet-yhteys.*
- *Ota esiin Lääkelaitoksen määräys 2/2004 ja tarpeelliset internet-osoitteet sen liitteestä 3.*
- *Jos laki potilaan asemasta ja oikeuksista ei ole tuttu, aloita luke-malla se. Jokaisen potilaita hoitavan lääkärin on tunnettava tämä laki.*
- *Lue laki ja asetus lääketieteellisestä tutkimuksesta. Niiden olennaisia kohtia ei ole Lääkelaitoksen määräyksessä.*
- *Lue Lääkelaitoksen määräys 2/2004.*
- *Avaa eurooppalaisen lääketutkimustietokannan (EudraCT) sivu. Kokeile harjoittelutietokannalla (Training environment), miten hankitaan tutkimuksen EudraCT-tunnistenumero ja miten ilmoituslomake (Application form) täytetään. Älä hermostu, numeron hankkiminen ja lomakkeen täyttäminen on helpompaa kuin miltä aluksi näyttää.*

K y s y m y k s i ä j a v a s t a u k s i a

K. Onko kaikissa tutkimuksissa noudatettava kirjaimellisesti hyvän kliinisen tutkimustavan ohjeita? Täytyykö esimerkiksi akateemisten tutkijoiden palkata ulkopuolisia monitorioijia?

V. Kaikki tutkimukset on tehtävä hyvän kliinisen tutkimustavan periaatteiden mukaisesti, ei välttämättä kirjaimellisesti Euroopan lääkeviraston ohjetta noudattaen. Nämä periaatteet on lueteltu Lääkelaitoksen määräyksen 2/2004 liitteessä 1. Tarkoituksenmukaiset laadunvarmistusmenetelmät riippuvat tutkimuksesta, monitorointi on aiheellinen eritoten myyntilupaa varten tehdyissä laajoissa III vaiheen tutkimuksissa.

K. Onko tutkimuksessa käytetty myyntiluvallinen vertailuvalmiste myös lain ja määräyksen tarkoittama tutkimuslääke?

V. On.

K. Onko kaikki tutkimuslääkkeet valmistettava lääketehtaassa?

V. Ei, lääkkeet voidaan valmistaa lääketehtaan ja kliinisiin lääketutkimuksiin lääkkeitä valmistavan yksikön lisäksi tiettyin edellytyksin myös sairaala-apteekissa, lääkokeskuksessa, apteekissa tai sivuapteekissa. Niiden tulee ilmoittaa tutkimuslääkkeiden valmistamisesta Lääkelaitokselle.

K. Onko Lääkelaitokselle ja eettiselle toimikunnalle ilmoitettava tutkimus, jossa potilaat satunnaistetaan kahteen ryhmään, joissa kummassakin annetaan myyntiluvallista lääkettä valmisteyhteenvedon mukaisesti?

V. On. Satunnaistaminen hoitoryhmiin on interventio, joka ei kuulu normaaliin hoitoon.

K. Voiko lääkeyritys toimia tutkimuksen rahoittajana ilman että se huolehtii kaikista toimeksiantajalle määräytyistä velvoitteista?

V. Voi. Toimeksiantaja ja tutkimuksesta vastaava henkilö voivat sopia keskenään, että tutkimuksesta vastaava henkilö huolehtii näistä velvoitteista tai osasta niitä. Lyhyt selvitys tästä sopimuksesta on liitettävä Lääkelaitokselle lähetettävään tutkimusilmoitukseen.

K. Onko EudraCT-ilmoituslomake täytettävä aina englanniksi?

V. Ei, lomakkeen voi täyttää suomeksi, ruotsiksi tai englanniksi.

K. Voiko EudraCT-ilmoituslomakkeen lähettää Lääkelaitokselle sähköpostissa?

V. Ei. Lääkelaitokselle on aina lähetettävä sekä paperille tulostettu ja allekirjoitettu ilmoituslomake että sama tiedosto .xml muodossa levykkeelle kopioituna.

K. Onko tutkijälähtöiset tutkimukset vapautettu käsittelymaksusta?

V. Ei (vät) kaikki. Maksuvapautus koskee tutkimuksia, jotka tehdään ilman ulkopuolista rahoitusta. Ulkopuoliseksi rahoitukseksi ei katsota maksutta saatuja lääkkeitä, mutta kaikki muu taloudellinen apu tai tuki katsotaan sellaiseksi. Jos tutkija saa lääkeyritykseltä esimerkiksi henkilökuntaa, laitteita, palveluja tai laboratoriomäärityksiä, hänen on maksettava käsittelymaksu.

K. Onko Lääkelaitokselle ilmoitettava kaikki tutkimussuunnitelmaan tehtävät muutokset?

V. Ei, ainoastaan olennaiset muutokset. Olennaisen muutoksen määritelmä löytyy Lääkelaitoksen määräyksestä 2/2004.

K. Onko MedDRA-koodia käytettävä diagnooseista tutkimus- ja haittavaikutusilmoituksissa?

V. Ei. Koodin käyttö on vapaaehtoista. Sen sijasta voidaan käyttää WHO:n ICD-10 koodia, jota käytetään lääkitodistuksissa ja joka löytyy esimerkiksi Terveystietokannasta.

K. Täytyykö seitsemän tai 15 päivän kuluessa ilmoittaa vakava odottamaton haittatapahtuma, joka vain joko toimeksiantajan tai tutkijan mielestä johtuu lääkkeestä?

V. Täytyy. Haittavaikutukseksi katsotaan haittatapahtuma, joka voi johtua lääkkeestä.

K. Saako ilmoitukset vakavista odottamattomista haittavaikutuksista lähettää Lääkelaitokselle sähköpostissa tai telekopiona?

V. Ei. Ilmoitukset on lähetettävä kirjeitse. Sähköpostin tietosuoja on huono, se voi levittää viruksia ja tärkeä viesti hukkuu siinä muuhun postiin. Telekopiona lähetetyt sivut sekoittuu muita asioita koskeviin viesteihin. EudraVigilance-verkoston lääketutkimuksia koskeva osa otetaan käyttöön vuoden 2005 lopulla, paljon haittavaikutusilmoituksia lähetäviä toimeksiantajien kannattaa silloin liittää siihen ja lähettää ilmoitukset sen kautta sähköisessä muodossa.

K. Suomeksikin tehtävässä monikansallisessa tutkimuksessa todetaan ulkomaisessa keskuksessa vakava odottamaton haittavaikutus. Täytyykö siitä tehdä ilmoitus Lääkelaitokselle ja suomalaiselle eettiselle toimikunnalle?

V. Täytyy. Aikaisemmin sitä ei tarvinnut ilmoittaa.

K. Tutkimuksessa, jota ei tehdä Suomessa, mutta jossa käytetään lääkettä, jolla tehdään kliinisiä tutkimuksia Suomessa, ilmenee vakava odottamaton haittavaikutus. Onko se ilmoitettava Lääkelaitokselle?

V. Ei. Toimeksiantajan on kuitenkin tiedotettava tutkijoille ja Lääkelaitokselle tutkimuslääkkeen turvallisuutta koskevista uusista merkittävistä havainnoista.

K. Täytyykö vakavat "ei-odottamattomat" haittavaikutukset ilmoittaa 15 vuorokauden kuluessa?

V. Ei. Riittää, että niistä toimitetaan luettelo kerran vuodessa, jos tutkimus kestää yli vuoden.

K. Miten ilmoitetaan haittavaikutukset, jotka eivät ole vakavia?

V. Ne otetaan huomioon, kun toimitetaan selvitys tutkimustuloksista. Luettelo yksittäisistä haitoista toimitetaan vain pyydettyäessä.

K. Vuosittain on toimitettava selvitys tutkittavien henkilöitten turvallisuudesta. Tarkoittaako tämä kymmenien sivujen mittaista turvallisuuskatsausta?

V. Ei, sivun tai parin mittainen vapaa-voimainen selvitys on yleensä riittävä.

K. Onko edellä mainitun selvityksen perustuttava vain Suomessa todettuihin haittavaikutuksiin?

V. Ei. Tutkittavien turvallisuutta arvioitaessa on otettava huomioon kaikki se tieto, joka kyseisestä lääkkeestä ja tutkimuksesta on saatavissa.

K. Lääkelaitokselle on toimitettava selvitys tutkimuksen tuloksista vuoden kuluessa sen päättymisestä. Pitääkö selvityksen olla samanlainen kuin myyntilupahakemukseen liittyvä tutkimusraportti?

V. Ei. Yhteenveto, synopsis, eripainos tai abstrakti riittää. Täydellinen tutkimusraportti on toimitettava vain, jos Lääkelaitos sitä pyytää.

K. Jos tutkimusraportti yhteenvetoinen on toimitettu Lääkelaitokselle myyntilupahakemuksen yhteydessä, tuleeko kliinisten lääketutkimuksen jaostoon toimittaa sen lisäksi erillinen selvitys tutkimustuloksista?

V. Tulee. Suomessa tehdyn tutkimuksen raportin löytäminen ja tunnistaminen jopa satoja mappeja käsittävistä myyntilupa-aineistosta olisi vaikeaa.

K. Nopeutuuko asioiden käsittely Lääkelaitoksella, jos asiakirjat ja lisäselvitykset lähetetään suoraan jollekin Lääkelaitoksen työntekijälle?

V. Ei nopeudu vaan voi käydä päinvastoin, sillä kyseinen virkamies voi olla työmatkalla, lomalla tai sairaana. Paras on lähettää kaikki kliinisiä lääketutkimuksia koskeva posti osoitteella Lääkelaitos, Kliiniset lääketutkimukset, PL 55, 00301 Helsinki.

Vuonna 2003 Lääkelaitokselle ilmoitetut kliiniset lääketutkimukset

Suomessa tehtävät ihmiseen kohdistuvat kliiniset lääketutkimukset on ilmoitettava Lääkelaitokselle. Lääkelaitoksen tehtävänä on arvioida tutkimusilmoitukset ja pyytää tarvittaessa lisäselvityksiä. Vuonna 2003 Lääkelaitokselle tehtiin ilmoitus 273 uudesta kliinisestä lääketutkimuksesta.

Lääkelaitokselle toimitetut kliinisiin lääketutkimuksiin liittyvät asiakirjat ovat liike- ja ammattisalaisuuden piiriin kuuluvia (laki viranomaistoinnin julkisuudesta 621/1999). Tutkimusilmoitusten käsittelyn yhteydessä tutkimusilmoituksista tallennetaan keskeisimmät tiedot Lääkelaitoksen tietojärjestelmään. Lääkelaitos käyttää tietokannasta saatavia tietoja lääkelakiin perustuvissa kliinisten lääketutkimusten valvontatehtävissä sekä tutkimusilmoitusten hallinnointi- ja tilastointitarkoituksiin. Tähän katsaukseen on koottu 1.1.2003–31.12.2003 välisenä aikana Lääkelaitokselle toimitetuista tutkimusilmoituksista julkisena pidettäviä tilastotietoja.

Vuoden 2003 tutkimusilmoituksista lääketieteellisuuden sponsoroimia oli 187 (68 %) ja ilman ulkopuolista rahoitusta tehtyjä tutkimuksia 86 (32 %). Lääkelaitos pyysi lisäselvityksiä 127 tutkimuksesta (47 %). Aikaisempiin vuosiin verrattuna lisäselvityspyyntöjen määrä on pysynyt suunnilleen ennallaan.

Tutkimusten määrä

Lääkelaitokselle ilmoitettujen lääketutkimusten määrä on vaihdellut 263 ja 313 tutkimuksen välillä vuosina 1994–2003 (kuva 1). Vuonna 2003 selvästi eniten ilmoituksia tehtiin vaiheen III tutkimuksista, 41 % kokonaismäärästä (113 kpl). Vaiheen I tutkimusten osuus oli pienin, 11 % ilmoituksista (30 kpl). Vaiheen II tutkimuksia ilmoitettiin 72 kpl (26 %) ja vaiheen IV 58 kpl (21 %). Ilmoituksia faasin II ja IV tutkimuksista tehtiin jonkin verran

enemmän kuin edellisellä vuonna, mutta muutokset olivat varsin pieniä, noin 10–15 ilmoituksen luokkaa.

Vuonna 2003 ilmoitetuista tutkimuksista peruutettiin ennen aloitusta 7 % eli 20 tutkimusta. Jutun kirjoittamishetkeen mennessä 6 tutkimusta oli keskeytetty tutkimuksen toimeksiantajan aloitteesta. Syynä tutkimusten keskeyttämiselle oli odotettua suurempi haittavaikutusten määrä, tutkimusvalmisteen tehon puute tai toimeksiantajan resurssien kohdentaminen toisiin hankkeisiin. Lisäksi Lääkelaitos kielsi yhden tutkimuksen, koska tutkimusilmoitukseen liitetty tutkimuslääkettä koskevat tiedot eläimillä tehdyistä turvallisuustutkimuksista ja valmisteen farmaseuttis-kemiallisista ominaisuuksista olivat riittämättömiä.

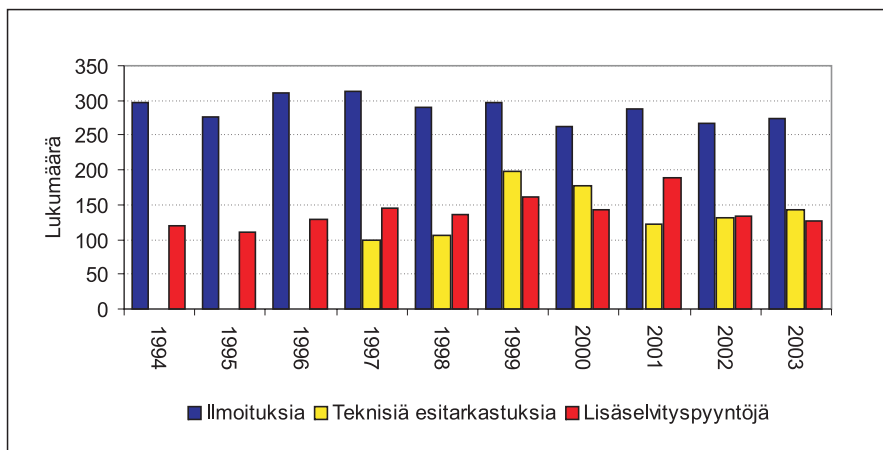
Tutkimusilmoituksessa tulee esittää arvio tutkittavien potilaiden

määrästä. Vuoden 2003 ilmoitettuihin tutkimuksiin tulee osallistumaan näiden ennakkotietojen perusteella 10 763 tutkittavaa potilasta.

ATC-luokittain tarkasteltuna (kuva 2) eniten uusia tutkimuksia ilmoitettiin syöpälääkkeistä ja immuunivasteen muuntajista (19,5 %). Toiseksi suurimman ryhmän muodostivat hermostoon vaikuttavat lääkkeet (16 %). Seuraavaksi eniten tutkimuksia ilmoitettiin sydän- ja verisuonitautien lääkkeistä (9,5 %), tuki- ja liikuntaelinten sairauksien lääkkeistä (9,2 %), ja veritautien lääkkeistä (7,9 %).

Tutkimusvalmisteet

Tutkimusvalmisteittain tarkasteltuna suurin osa tutkimuksista koski tavanomaisia, synteettisesti valmistettuja lääkkeitä. Lääkelaitoksen luokituksen mukaan 52 %:ssa ilmoituksista (142 kpl) tutkimuksen kohte-



Kuva 1. Tutkimusilmoitusten lukumäärät ja Lääkelaitoksen tutkimusilmoituksia koskevat täydennys- ja lisäselvityspyynnöt. Ennen vuotta 1997 tutkimusilmoitusten teknisen esitarkastuksen yhteydessä pyydettyjä täydennyksiä ei tilastoitu.

na oli entuudestaan tunnettu lääkeaine, jolla on myyntilupa joko Suomessa tai jossakin muussa maassa. Bioteknologiaa hyödyntävä lääkekeksintö oli tutkimuksen kohteena 21 ilmoituksessa (8 %). Vain yksi vuonna 2003 ilmoitettu tutkimus koski geeniterapiaa.

Tutkimusilmoituksissa havaitut puutteet

Lääkelaitos voi pyytää täydennyksiä tutkimusilmoitukseen ilmoituksen saapuessa tapahtuvan esitarkastuksen yhteydessä. Asiantuntija-arvioiden valmistuttua voidaan vielä tarvittaessa pyytää lisäselvityksiä.

Tutkimusilmoitusten teknisen esitarkastuksen yhteydessä eniten puutteita ilmeni tutkimuslääkkeiden valmistusta ja laatua koskevassa dokumentaatioissa. Lääkevalmisteista, joilla ei ole myyntilupaa, on esitettävä farmaseuttis-kemialliset tiedot, jotka puuttuivat 21 ilmoituksesta (8 %). Selvitys tutkimuslääkkeen hyvien tuotantotapojen mukaisesta valmistuksesta (lääketehtäslupa tai

viranomaisen myöntämä GMP-todistus) puuttui 24 ilmoituksesta (9 %). Muita esitarkastuksen yhteydessä havaittuja puutteita olivat mm. epäselvyydet tutkimuslääkkeen toimittamisesta tutkimuskeskuksiin, Lääkelaitoksen käsittelymaksun maksaminen ja toimeksiantajan asiamiehen tai yhteishenkilön puuttuvat tiedot. Kahdesta ilmoituksesta tutkimussuunnitelma puuttui kokonaan. Tällaisessa tapauksessa ilmoituksen käsittelyä Lääkelaitoksessa ei aloiteta ennen kuin se on täydennetty asianmukaiseksi.

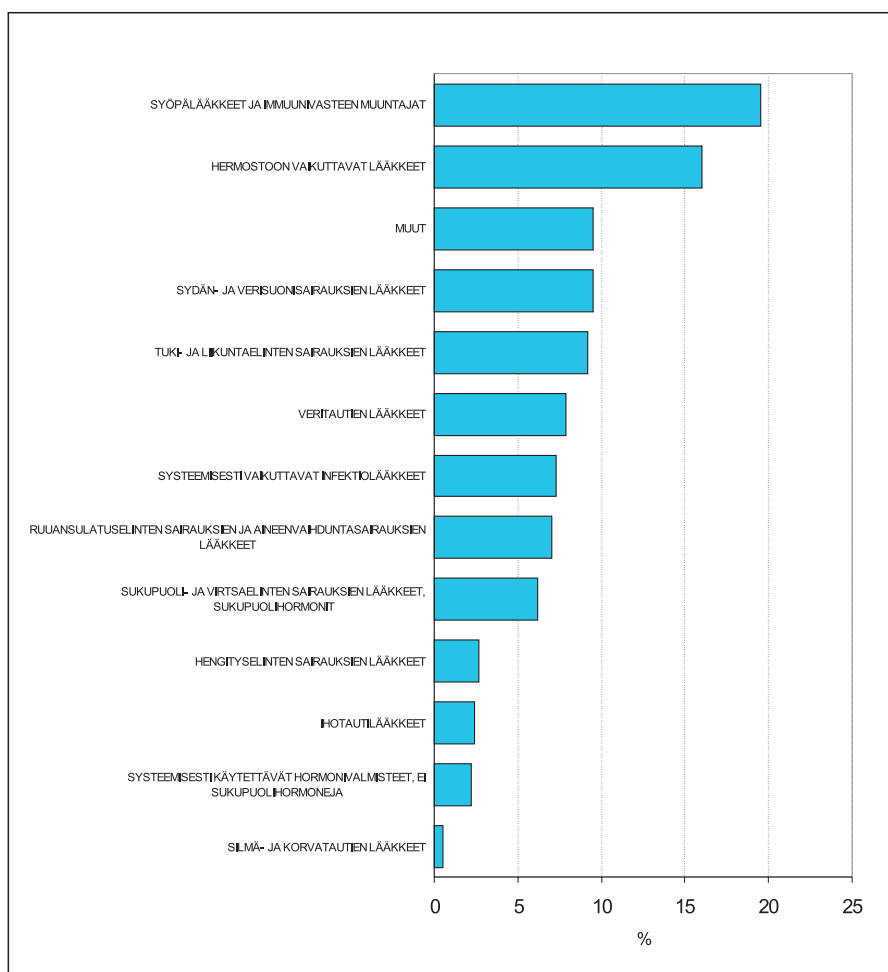
Yleisin syy pyydettyihin lisäselvityksiin oli puutteellinen potilastiedote tai suostumusasiakirja. Vuonna 2003 potilastiedotetta pyydettiin täsmentämään tai korjaamaan 79 ilmoituksen (29 %) ja suostumusasiakirjaa 22 tutkimusilmoituksen (8 %) osalta. Suostumusasiakirjan sisällöstä säädetään asetuksessa lääketieteellisestä tutkimuksesta (986/1999). Lääkelaitoksen havaitsemat puutteet olivat useimmiten asetustekstissä mainittuihin teknisiin yksityiskohtiin liittyviä, kuten puuttuva poti-

laan osoite tai puuttuva suostumuksen vastaanottajan allekirjoitus ja päiväys. Lääkelaitos on myös usein ehdottanut lisäämään suostumusasiakirjaan maininnan ulkomaisen lääkevalvontaviranomaisen oikeudesta tarkastaa potilasasiakirjat. Lääkelaitoksella on tämä oikeus lääkelain perusteella, mutta mikäli tarkastusoikeus halutaan antaa myös ulkomaan viranomaiselle, tästä on mainittava suostumusasiakirjassa erikseen.

Muita tavallisia syitä lisäselvitysten pyytämiseksi olivat vuoden 2003 ilmoitusten osalta tutkimusvalmisteen valmistukseen ja laatuun liittyvät kysymykset 38 ilmoituksen osalta (14 %) ja potilasturvallisuuteen liittyvät kysymykset 28 ilmoituksen osalta (10 %). Potilasturvallisuuteen liittyvät lisäselvityspyynnöt koskivat yleisimmin lääkevalmisteen turvallisuutta varmistavien laboratoriotutkimusten suorittamista tutkimuksen aikana (mm. EKG, verenkuvaa, maksan tai munuaisten toiminnan seuranta). Harvinaisempia olivat tutkimusasetelmaa (13 kpl eli 5 %) tai tulosten tilastollista käsittelyä (3 kpl eli 1 %) koskevat lisäselvityspyynnöt.

Selvitykset tutkimustuloksista

Tutkija tai toimeksiantaja on velvollinen toimittamaan selvityksen tutkimuksen tuloksista Lääkelaitokselle vuoden kuluessa tutkimuksen päättämisestä. Aikaisemmin tämä velvollisuus on asetettu Lääkelaitoksen määräyksessä, mutta EU:n lääketutkimusdirektiivin toimeenpanoon liittyvän kansallisen lainsäädännön uudistuksen yhteydessä selvityksen toimittamisesta on nyt säädetty lain tasolla (laki lääketieteellisestä tutkimuksesta 10h §). Vuonna 2003 Lääkelaitokselle toimitettiin selvitys 254 tutkimuksen tuloksista. Edelleenkin noin 50 % tutkijoista ja toimeksiantajista toimittaa pyydetty selvitykset vasta Lääkelaitoksen muistutettua asiasta kirjallisesti. Kun velvoite selvityksen toimittamisesta on nyt sisällytetty lakiin, on odotettavissa, että tulevaisuudessa tutkijat muistavat paremmin saattaa tutkimustuloksensa viranomaisen tietoon ilman että Lääkelaitoksen on niistä erikseen pyydettävä.



Kuva 2. Tutkimuslääkkeet ATC-päälukkojen mukaan vuonna 2003

Lume psykiatrisissa lääketutkimuksissa

Kliinisiä lääketutkimuksia säätelevät normit ja periaatteet, joiden tarkoituksena on turvata sekä potilasturvallisuus että aukoton luotettavan tiedon saanti tutkimusongelmasta. Viimemainittu edellyttää mm. riittävän hyvin määriteltäviä tutkimusryhmiä, menetelmiä ja mahdollisen eron toteamiseen riittävää otoskokoa. Lumelääkettä saavan ryhmän käytöllä on edelleen pitävät perusteet kliinisissä lääketutkimuksissa ja ne ovat erityisen tärkeitä tiloissa, joiden vaikeusasteeseen liittyy ajallista vaihtelua, spontaani paranemismahdollisuus tai merkittävä subjektiivisen kokemuksen osuus.

Psykiatrinen lääkehoito on viimeksi kuluneiden runsaan kymmenen vuoden aikana uusiutunut merkittävästi, ja eri psykiatrisiin häiriöihin on tullut aiempia siedetympiä ja tehokkaampia lääkehoitovaihtoehtoja. Ennen lääkkeen tuloa markkinoille tarvitaan laajoja kliinisiä lääketutkimuksia, joissa selvitetään uuden lääkkeen tehoa, turvallisuutta, siedettävyyttä sekä käyttökelpoisuutta anosaluetta. Näissä tutkimuksissa käytetään usein aktiivista lääkehoitoa saavien ryhmien lisäksi placeboa eli ilman farmakologista vaikutusta olevaa lumelääkettä saavien potilaiden ryhmää. Kaikissa kliinisissä lääketutkimuksissa, kuten farmakokinetiikkaa ja mahdollisia yhteisvaikutuksia selvittävissä tutkimuksissa, ei kuitenkaan käytetä lumeryhmää.

Ensimmäinen lumevertailtu kliininen lääketutkimus on tehty streptomysiinillä runsaat viisikymmentä vuotta sitten, mutta ensimmäiset lumeryhmän sisältäneet hoitotutkimukset ovat peräisin 1700-luvun lopusta (Leber 2000).

Nykyään kliinisiä lääketutkimuksia säätelevät erilaiset normit ja säädökset (Bardy 2000, Lääketietokeskus 2000, Lääkelaitos 2001) sekä eettiset periaatteet. Eettisistä periaatteista keskeisimmät on koottu Maailman lääkäriliiton Helsingin julistukseen (Maailman Lääkäriliitto 2001), jonka mukaan uutta hoitomuotoa tulisi verrata parhaaseen en-

nestään käytössä olevaan sairauden hoitomenetelmään. Tämän ei kuitenkaan katsota sulkevan pois lumeen käyttöä tutkimuksissa (Idänpään-Heikkilä 2001, International Ethical Guidelines for Biomedical Research 2002), ja eri maiden lääkintäviranomaiset edellyttävät uuden lääkehoidon tehon selvittämistä lumekontrolloiduissa kliinisissä lääketutkimuksissa. Esimerkiksi Euroopan lääkevirasto (*The European Medicines Agency, EMA*) edellyttää myös vaikeimmissa psykiatrisissa häiriöissä (skitsofrenia, kaksisuuntainen mielialahäiriö, vakava masennus) uuden lääkkeen tehon osoittamista tutkimuksissa, jossa sitä verrataan sekä lumelääkkeeseen että aktiiviseen tässä häiriössä käytettyyn lääkevalmisteeseen (The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 2003). Osassa psykiatrisista häiriöistä ei myöskään ole käytettävissä riittävän tehokkaita ja siedettyjä sekä yleisesti hyväksyttyjä käyvän hoidon muotoja.

Kliininen lääketutkimus käytännössä

Kliinisiin lääketutkimuksiin osallistumisen edellytyksenä on mukaan-tulon vapaaehtoisuus ja se, ettei tutkimukseen osallistumisesta koidu potilaalle merkittävää vaaraa. Tästä syystä tutkimussuunnitelmat sisältävät yksityiskohtaisesti luetellun jou-

kon poissulkevia tekijöitä, joista psykiatrisissa häiriöissä keskeisimmät ovat itsemurhavaara sekä kognitiivisiin häiriöihin liittyvä kyvyttömyys ymmärtää tutkimusta.

Tutkimukseen osallistumisen esittämistä on pidetty ongelmallisenä ja mahdollisesti hoitosuhdetta vaarantavanakin tapahtumana, mutta tuoreen tutkimuksen mukaan noin kolme neljäsosaa vaikeintakin psykiatrista häiriötä, skitsofreniaa, sairastavista potilaista piti kliinisiä lääketutkimuksia hyväksyttävänä eikä katsonut sellaiseen osallistumiseen pyytämisen vahingoittavan hoitosuhdetta (Emmanuel ja Miller, 2001). Potilaan päätettyä osallistua lääketutkimukseen, on hänellä kuitenkin oikeus keskeyttää osallistumisensa myöhemmin tutkimuksen missä vaiheessa tahansa ilman perusteluja tai että tutkimuksen keskeyttäminen vaikuttaa hänen hoitoonsa (Lääketietokeskus, 2000). Keskeyttämisen jälkeen potilas saa tässä häiriössä tavanomaisesti käy- tettyä hoitoa.

Kliinisten tutkimusten rakenne

Lääketutkimuksissa keskeisimmät selvitettävät seikat ovat lääkevas- teen esilletulon aikataulu, lääkevas- teen koko, sekä lääkeannoksen koon suhde vasteeseen ja haittavaai- kutusten määrään (Hummer ym. 2003).

Tilanne, jossa sekä uusi että vaikiintunut lääkehoito ovat yhtä tehokkaita, on tavallinen lopputulos kliinisissä lääketutkimuksissa (Roland ja Torgersson, 1998). Tällöin vain lumeryhmän mukanaolo antaa mahdollisuuden päätellä, ovatko verratut hoidot ylipäättään tehokkaita vai johtuiko mahdollisesti todettu muutos esimerkiksi potilaiden reagoinnista tutkimusjärjestelyihin. Mikäli tutkittava lääke osoittautuu teholtaan vertailulääkettä heikomaksi, antaa lumeryhmä mahdollisuuden arvioida, oliko uusi lääke jossain määrin tehokas. Jos taas tutkittava lääke ja aktiivinen vertailulääke eivät kumpikaan teholtaan poikkea lumeesta, voidaan olettaa tutkimuksen rakenteeseen ja/tai potilasryhmien koostumukseen liittyvän oleellisia ongelmia tai sitten ne ovat molemmat tehottomia. Sensijaan mikäli tutkittava uusi lääkevalmiste ja lume ovat yhtä tehokkaita ja aktiivisen vertailulääke näitä selvästi tehokkaampi, voidaan tulosta luotettavasti pitää negatiivisena osoitukse-
na uuden lääkevalmisteen tehosta. Tulee kuitenkin muistaa, että lumelääkkeen ja aktiivisen lääkeaineen välinen tehoero on esimerkiksi masennuslääkkeitä koskeneiden meta-analyysien mukaan keskimäärin noin 25 prosenttia (Roland ja Torgersson, 1998). Tällöin tehon osoittamiseen tarvitaan riittävän suuri määrä potilaita.

Tutkimusten eettisissä arvioinneissa otoskoon arviointi onkin yksi keskeisiä tekijöitä. Liian pieni otoskoko voi johtaa väärään negatiiviseen tulokseen (ns. tyypin II virhe), jolloin hoitojen välistä eroa ei todeta vaikka sellainen olisi todellisuudessa olemassa. Liian suuri otoskoko puolestaan altistaa turhaan potilaita koekellisel-
le lääkehoidolle tai lumelääkkeelle. Tutkimusten suunnitteluvaiheessa päävastemittareiden lisäksi arvioidaan mm. tutkimusasetelmaa (esim. rinnakkaiset ryhmät tai vaihtovuoroinen tutkimus) ja riittävää otoskokoa.

Tutkimuksia, joissa uuden lääkevalmisteen paremmuus pyritään osoittamaan ilman lumeryhmää, pidetään perusteltuina, mikäli vertailuvalmisteen hoitovasteen koko on lumeeeseen verrattuna suuri ja kiistat-
tomasti osoitettu (Khan ym. 2001). Sama perusedellytys koskee myös

niitä tutkimuksia, joiden tavoitteena on osoittaa, että uuden ja jo käytössä olevan lääkkeen välillä ei ole tehoeroja. Lumeryhmän käyttöä puoltavia seikkoja ovat eri hoitojen välinen tehoero, käytettävissä olevan mittausmenetelmän epätarkkuus, arvioinnin kohteena olevan häiriön vaikeusasteen vaihtelu ajankohdasta toiseen, vertailuhoidon tehoa ei ole osoitettu tai vertailun tulos halutaan lyhyessä ajassa ja mahdollisimman pienellä potilasmäärällä (Emmanuel ja Miller 2001, International Ethical Guidelines 2002).

Kahden lääkevalmisteen samantehoisuutta on pyritty selvittämään myös vertaamalla saatua hoitovastetta aiempien tutkimusten lumeryhmään. Tällaisten historiallisten vertailuryhmien käyttöä ei kuitenkaan pidetä perusteltuna, koska eri tutkimusten potilasryhmät ja heidän saamansa muu hoito ovat yleensä useissa suhteissa erilaisia ja lumevasteen suuruudessa on huomattavia eroja tutkimuksesta toiseen (Storosum ym. 1998, Walsh ym 2002). Kliinisten lääketutkimusten rakenteen kannalta keskeisiä seikkoja on koottu taulukkoon 1.

Edellämainituista syistä tutkimuksiin osallistuvien potilaiden määrät ovat suurentuneet erityisesti runsaan kymmenen viimevuoden aikana. Kuitenkin liian pieniä otosko-
koja voidaan edelleen pitää ongelmana osassa psykiatrisia tutkimuksia (Barbui ja Hotopf, 2001). Tehon lisäksi lumeryhmä mahdollistaa lääkkeeseen liittyvien haittavaikutusten arvioinnin, koska potilailla ilmenee usein myös joko tutkittavasta häiriöstä tai muista sairauksista tai lääkehoidoista johtuvia oireita.

Lumevaikutus

Lumevasteella tarkoitetaan tutkimuksen aikana lumeryhmän potilaila tapahtuvaa tilanteen muutosta. Vaikkakin lume määritellään farmakologisesti vaikuttamattomaksi hoidoksi, muuttuu myös lumepotilaiden oireisto usein tutkimuksen aikana muun muassa tutkimusjärjestelyistä (oireisiin kiinnitetty säännöllinen huomio ja niiden vaikeusasteen arviointi) sekä useassa psykiatrisessa ja myös somaattisessa häiriössä ilmenevän ajallisen vaihtelun takia (Puustinen ja Louhiala, 2002). Lu-

mevasteeseen vaikuttaa myös se, jos tutkimustilanne mielletään väärin hoitotilanteeksi. Tutkijan omat odotukset hoidon tehosta voivat vaikuttaa toipumiseen. Myös potilaan omat odotukset ja halu miellyttää tutkijaa voivat lisätä lumevastetta (Cutler ym. 1996).

Lumevasteen yleisyys voi vaihdella eri potilasryhmissä liittyen häiriön kestoon, alamuotoon, mahdolliseen samanaikaissairastamiseen, geneettiseen taustaan sekä aiempien oirejaksojen määrään ja niistä toipumisen asteeseen. Lisäksi lieväoireisilla potilailla lumevaste voi ilmetä tavanomaista herkemmin, joten satunnaistamisen onnistumiseen tulee kiinnittää erityistä huomiota (Greist ym. 2002).

Suuri lumevaste voi johtaa tilanteeseen, jossa uusi ja perinteinen lääkehoito ovat vasteeltaan samaa luokkaa kuin lumeryhmän vaste. Lumevastetta on pyritty pienentämään käyttämällä tutkimuksen alussa lyhyehköä, noin viikon lumenjaksoa kaikilla potilailla lumevasteen

Taulukko 1. Kliinisen lääketutkimuksen rakenteen kannalta keskeisiä seikkoja

- *miten tutkittavat ryhmät on määritelty?*
- *käytetäänkö vertailussa lumeryhmää ja aktiivisen hoidon ryhmää?*
- *valitut mittarit ja arvio kliinisesti merkittävästä vaste-erosta ensisijaisella tulomuuttujalla mitattuna. Hyvässä tutkimuksessa on yleensä vain yksi ensisijainen tulomuuttuja. Jos niitä on useampia, vaaditaan suurempia potilasmääriä, koska tilastollinen voima heikkenee.*
- *onko otoskoko riittävä mahdollisen eron toteamiseen?*
- *pyritäänkö osoittamaan, että toinen hoito ei ole toista tutkittavaa hoitoa huonompi (non-inferiority) tai että se ei eroa kumpaankaan suuntaan sovitua eroa enemmän (equivalence)?*
- *yksi- tai kaksisuuntaisen tilastollisen testin käyttö*
- *satunnaistaminen ja sokkoutuksen toteuttaminen*

saavien potilaiden sulkemiseksi pois tutkimuksesta. Tällä perinteisellä keinolla ei kuitenkaan ole todettu olevan vaikutusta lumevasteen kokoon (Schatzberg ja Kramer, 2000). Lumevasteen suuruutta on pyritty arvioimaan tarkastelemalla vasteen ilmaantumista, koska lumevaste tulee tyypillisesti nopeasti ja on ohimenevä verrattuna hitaammin kehittyvään mutta pysyvämpään lääkevasteeseen.

Lumevastetta on pidetty vähäisempänä psykooseissa ja merkittävästi suurempana ahdistuneisuushäiriöissä. Lumelääkkeen on todettu vähentävän paniikkipotilaiden ennalakoivaa ahdistuneisuutta yhtä tehokkaasti kuin aktiivisen lääkehoidon, paniikkikohtausten määrän vähentämisessä sen sijaan on eroja (Schatzberg ja Kramer, 2000). Tutkimusjärjestelyt voivat vaikuttaa ahdistuneisuushäiriöpotilaisiin muita enemmän, ja sosiaalisten tilanteiden pelossa käynteihin liittyvä ehdollistuminen voi vähentää oireita. Lumevaste on vaikeissa pakko-oireisissa häiriöissä ollut kuitenkin niukka, ja toisaalta useissa masennuslääketutkimuksissa masennuslääkehoito ei ole poikennut teholtaan lumelääkkeestä. Siten lumevaste ei yksiselitteisesti ole yhteydessä häiriön vaikeusasteeseen. Lumevasteen yleisyyttä eräissä psykiatrisissa häiriöissä on kuvattu taulukossa 2.

Lumeen käytön mahdolliset riskit

Lumevalmistetta saavan potilasryhmän käyttöä on arvosteltu eettisistä ja kliinis-metodologisista lähtökohdista alkaen. On esitetty, että lumeryhmään joutumiseen liittyisi merkittäviä riskejä potilaan terveydentalle. Noin joka kolmannessa masennuslääketutkimuksessa ei ole voitu osoittaa eroa lumeen ja tehokkaaksi masennuslääkkeeksi aiemmin todetun vertailuvalmisteen välillä, minkä vuoksi on esitetty, että lumevertailtujen kliinisten lääketutkimusten mahdollisuudet tuottaa uutta tietoa ovat rajoitetut (Mattocs ja Horwitz, 2000). Lisäksi nämä tutkimukset osoittavat, että tutkimusjärjestelyihin liittyvät vaikutukset voivat olla tehokkaita ilman lääkkeitäkin.

Psykiatriisiin häiriöihin liittyä tunnetusti lisääntynyt itsemurhavaa-

Taulukko 2. Lumevasteen yleisyys eri meta-analyysien perusteella (Storosum ym. 1998, Cutler ym. 1996, Schatzberg ja Kramer, 2000, Keck ym. 2000a, Keck ym. 2000b)

Häiriö	Lumevasteen yleisyys
- kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniavaihe	11–43 %
- kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusvaihe	13–38 %
- vakava masennustila	23–70 %
- skitsofrenia	6–43 %
- paniikkihäiriö	n. 50 %
- sosiaalisten tilanteiden pelko	7–43 %

ra (Kasper ym. 1996, Harris ja Baraclough, 1998). Eräs keskeisimpiä lumetta koskevassa eettisessä keskustelussa esilletuotuja perusteita lumekontrolloitujen lääketutkimusten suorittamista vastaan onkin ollut se, että lumeryhmään joutuminen lisää potilaan itsemurhavaaraa. Tätä riskiä on viime vuosina selvitetty skitsofreniaa ja vakavaa masennustilaa koskeviin lääketutkimuksiin osallistuneilta potilailta. Storosumin ja työtovereiden (Storosum ym. 2003) 31 skitsofreniatutkimukseen perustuvassa meta-analyysissä lumeryhmään kuuluneista potilaista vain yksi teki itsemurhan, eikä heidän tulostensa mukaan lumeryhmän ja aktiivista lääkehoitoa saaneiden ryhmien välillä ollut eroa itsemurhavaarassa. Samaan lopputulokseen päätyi Yhdysvaltain lääkevalvontaviranomaisille vuosina 1987–1997 toimitettujen neljällä eri molekyylillä (ketiapiini, klotsapiini, olantsapiini, risperidoni) tehtyjen psykoosilääketutkimusten meta-analyysi (Khan ym. 2001).

Vakavan masennustilan tutkimusten osalta havainnot ovat olleet samansuuntaisia (Khan ja Warner, 2000). Seitsemää eri masennuslääkettä koskeneessa meta-analyysissä kuvattiin lähes 20 000:n tutkimuksiin osallistuneen potilaan kokemusten perusteella samansuuruinen määrä itsemurhayrityksiä ja itsemurhia sekä aktiivista vertailu- tai tutkimuslääkettä ja lumetta saaneiden ryhmissä. Myöhemmin suuremmalla potilasmäärällä suoritettussa tutkimuksessa masennuslääketutkimuksiin osallistuneiden potilaiden itsemurhakäyttäytyminen ei eronnut muista vakavasta masennustilasta kärsivistä potilaista (Khan ym. 2003). Edellämainittujen tulosten perusteella voidaan arvioida, että lisääntyneessä itsemurhavaarassa olevat potilaat voidaan nykyisillä tutkimusjärjestelyillä sulkea pois tutki-

muksista. Meta-analyyseihin sisältyy kuitenkin epävarmuustekijöitä, ja vaikka poissulkukriteerit näyttävätkin toimivan tässä suhteessa, seurataan potilaiden mahdollisia itsemurha-ajatuksia tai itsemurhariskistä käyttäytymistä erityisen tiiviisti tutkimuksen aikana (Suokas ja Suominen, 2002).

Toinen lumeryhmän sisältäviä tutkimuksia vastaan esitetty peruste on ollut, että aktiivisen lääkehoidon puuttuminen vaikeuttaa potilaan häiriötä. Psykiatristen häiriöiden lääketutkimukset ovat tavallisesti lyhytkestoisia, keskimäärin 6–8 viikon mittaisia, joka ei merkittävästi pidennä hoidon aloitusta (Quitkin 1999). Tutkija voi lisäksi keskeyttää potilaan osallistumisen tutkimukseen, mikäli potilaan terveydentila tai hoitoturvallisuus tätä edellyttää. Psykylläkehoito on aina vain osa psykiatristen häiriöiden hoitoa, ja osaa niistä voidaan hoitaa tuloksellisesti lääkkeitäkin.

Lopuksi

Lumevertailtuja kliinisiä lääketutkimuksia pidetään edelleen mahdollisina, mikäli tutkimussuunnitelma on tieteellisesti perusteltu. Hyvässä tutkimussuunnitelmassa tulosmuuttujat ja poissulkukriteerit on valittu huolellisesti, ja tilastolliset näkökohdat on otettu huomioon. Nykyään yleisessä käytössä olevat meta-analyysit antavat aiempaa tarkempaa tietoa lääkevalmisteiden tehosta ja mahdollistavat siten tutkimusryhmien tarvittavan koon tarkemman arvioimisen. Suoran lumevertailun lisäksi nykyään ja tulevaisuudessa käytetään enenevästi myös muunlaisia tutkimusasetelmia, joissa suora lumevertailu yhdistetään muunlaiseen analyysiin. Tällöin esimerkiksi lumeryhmään satunnaistuneet mutta hoidosta hyötymättömät potilaat voidaan satunnaistaa myöhemmin muihin hoitoryhmiin.

- Barbui C, Hotopf M. Forty years of antidepressant drug trials. *Acta Psychiatr Scand* 2001;104:92-95.
- Bardy AH: Lääketieteelliset tutkimukset. Kirjassa Koskenvuo K (toim.). Lääkärintyö ja laki. Kustannus Oy Duodecim, Helsinki 2000.
- Cutler RN, Sramek JJ, Kurtz NM. Anxiolytic compounds. Perspectives in drug development. John Wiley & Sons, New York, 1996.
- Emmanuel EJ, Miller FG. The ethics of placebo-controlled trials – a middle ground. *NEJM* 2001;345:915-919.
- The European Agency for the Evaluation of Medical Products: Committee for proprietary medicinal products 2003. [Http://www.emea.eu.int](http://www.emea.eu.int)
- Greist JH, Mundt JC, Kobak K. Factors contributing to failed trials of new agents: can technology prevent some problems. *J Clin Psychiatry* 2002;63(suppl 2):8-13.
- Harris EC, Barraclough B. Excess mortality of mental disorders. *Br J Psychiatry* 1998;173:11-53.
- Hummer M, Holzmeister R, Kemmler G ym. Attitudes of patients with schizophrenia toward placebo-controlled clinical trials. *J Clin Psychiatry* 2003;64:277-281.
- Idänpään-Heikkilä J. Helsingin julistukseen tervetullut selvennys lumeen käytöstä. *Suom Lääkäril* 2001;43:4363
- International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects, CIOMS 2002, Geneva. (www.cioms.ch/)
- Kasper S, Schindler S, Neumeister A. Risk of suicide in depression and its implication for psychopharmacological treatment. *Int Clin Psychopharmacol* 1996;11:71-79.
- Keck PE, Welge JA, Strakowski SM, Arnold LM, McElroy SL. Placebo effect in randomised, controlled maintenance studies of patients with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2000;47:756-761.
- Keck PE, Welge JA, McElroy SL, Arnold LM, Strakowski SM. Placebo effect in randomised, controlled studies of acute bipolar mania and depression. *Biol Psychiatry* 2000;47:748-755.
- Khan A, Warner HA, Brown WA. Symptom reduction and suicide risk in patients treated with placebo in antidepressant clinical trials. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:311-317.
- Khan A, Khan SR, Leventhal RM, Brown WA. Symptom reduction and suicide risk among patients treated with placebo in antipsychotic clinical trials: An analysis of the Food and Drug Administration database. *Am J Psychiatry* 2001;158:1449-1454.
- Khan A, Khan S, Kolts R, Brown WA. Suicide rates in clinical trials of SSRIs, other antidepressants and placebo: analysis of FDA reports. *Am J Psychiatry* 2003;160:790-792.
- Leber P. The use of placebo control groups in the assessment of psychiatric drugs: an historical context. *Biol Psychiatry* 2000;47:699-706
- Lääkelaitos. Ihmiseen kohdistuvat kliiniset lääketutkimukset. Määräys 1/2001. Lääkelaitos, Helsinki 2001.
- Lääketietokeskus. Ohje hyvän kliinisen tutkimustavan noudattamisesta (CPMP/ICH/135/95). Lääketietokeskus, Helsinki 2000.
- Mailman lääkäriliiton Helsingin julistus. *Suom Lääkäril* 2001;56:2556-2558.
- Mattocks KM, Horwitz RI. Placebos, active control groups, and the unpredictability paradox. *Biol Psychiatry* 2000;47:693-698.
- Puustinen R, Louhiala P. Onko placebo lumetta? *Duodecim* 2002;118:729-32.
- Quitkin FM. Placebos, drug effects, and study design: a clinician's guide. *Am J Psychiatry* 1999;156:829-836.
- Roland M, Torgersson DJ. Understanding controlled trials. What are pragmatic trials. *BMJ* 1998;316:285.
- Schatzberg AF, Kraemer HC. Use of placebo control groups in evaluating efficacy of treatment of unipolar major depression. *Biol Psychiatry* 2000;47:736-744.
- Storosum JG, Elferink AJA, van Zwieten BJ. Schizophrenia: Do we really need placebo-controlled studies? *Eur Neuropsychopharmacol* 1998;8:279-286.
- Storosum JG, van Zwieten BJ, Wohlfarth T, de Haan L, Khan A, van den Brink. Suicide risk in placebo vs active treatment in placebo-controlled trials for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:365-368.
- Suokas J, Suominen K. Itsemurhaa yrittäneen psykiatrin arviointi ja hoito. *Duodecim* 2002;118:287-292.
- Walsh BT, Seidman SN, Sysko R, Goud M. Placebo response in studies of major depression. Variable, substantial, and growing. *JAMA* 2002;287:1840-1847.

Lumevaikutuksen neurobiologiasta

Sanan plasebo on esitetty viittaavan psalmiin 116:9: “Placebo Domino in regione vivorum” (minä saan vaeltaa Herran kasvojen edessä elävien maassa), joka on ensimmäinen säe iltamessusta kuolleille (1). Papit ja munkit ahdistelivat ihmisiä pyytämällä rahaa laulaakseen sielunmessua kuolleille. Plasebo oli halveksiva nimitys näille epäsuosituille ja kalliille rukouksille, kuten Francis Bacon kirjoitti vuonna 1625: “Instead of giving Free Counsell sing him song of placebo”. Kolme vuotta myöhemmin Burton toteaa kirjoituksessaan Anatomy of Melancholy “Usein kokeilija tai hölmö kirurgi saa aikaan enemmän ihmeellisiä paranemisia kuin järkiperustein toimiva lääkäri, koska potilas luottaa enemmän häneen”.

Nyt, lähes neljäsataa vuotta myöhemmin, lumevaste on yhä lääketieteen käytössä. Ilmiön mekanisme- ja aletaan myös ymmärtää.

Voimallinen lume

Ensimmäinen Massachusetts General Hospitalin anesthesiologian professori Henry Beecher julkaisi klassisen tutkimuksensa *Voimallinen lume* vuonna 1955 (2). Hän oletti, että potilaiden odotukset hoidon hyödyllisyydestä riittivät aiheuttamaan terapeuttisen vaikutuksen. Hän ehdotti myös, että morfiinin analgeettinen vaikutus johtui sen lääkevaikutuksen ja lumevaikutuksen yhdistelmästä. Noin viisikymmentä vuotta myöhemmin nykyisellä kuvantamistekniikalla on voitu löytää tukea Beecherin olettamukselle ja myös selvittää ilmiön mahdollisia neurobiologisia mekanismeja. Nykytutkimus on myös osoittanut, että lumevaikutus ei ole epäspesifinen, vaan se voidaan kohdentaa tarkasti tiettyyn elinjärjestelmään.

Lume lievittää kipua useilla mekanismeilla

Potilaan omat odotukset ovat yksi tärkeimpiä hoitotulosta ennustavia tekijöitä kivun hoidossa. Levine ym.

ehdottivat jo 1978 (3), että plasebo-analgesia saattaa välittyä ainakin osittain endogeenisten opioidien kautta, koska opioidiantagonisti naloksoni esti lumeen analgeettista vaikutusta. Myöhemmin ehdotettiin, että kivun lievittymisen odottaminen voi vapauttaa opioideja keskushermostossa (4, 5).

Klassisen ehdollistumisen on myös ehdotettu olevan lumevasteen mekanismi. Ivan Pavlov kuvasi ehdollistumisen koirilla (6). Koirilla, joille oli annettu tiettyssä koehäkissä morfiinia, havaittiin morfiinin kaltaisia vaikutuksia, kun ne pantiin takaisin samaan häkkiin, vaikka morfiinia ei enää annettu. Jatkuva assosiaatio kipulääkkeen, kivun lievittymisen ja terapeuttisen ympäristön välillä voi tuottaa ehdollistuneen lumeanalgesiaavasteen (7).

Amanzio ja Benedetti selvittivät, kuinka odotuksen tai ehdollistumisen aktivoimat järjestelmät vaikuttavat opioidianalgesiaan (8). He tutkivat ihmisillä kokeellisen iskeemisen kivun lievittymistä aiheuttaen lumevastetta joko kognitiivisen odotuksen tai lääkkeellä (morfiini tai ketorolaakki) aiheutetun ehdollistumisen keinoin, tai yhdistäen molemmat. Odotukseen liittyvä lumevaste sekä morfiinilla aiheutetun ehdollistumisen vaste oli estettävissä täysin

opioidiantagonisti naloksonilla, samoin odotuksen ja morfiini-ehdollistamisen yhdistelmällä aiheutettu vaste. Sen sijaan ketorolaakki-ehdollistamisella ja odotuksella aiheutettu vaikutus estyi vain osittain naloksonilla, eikä naloksonilla ollut mitään vaikutusta pelkällä ketorolaakki-ehdollistamisella aiheutettuun lumeanalgesiaan. Johtopäätös oli, että odotus toivotusta vaikutuksesta aiheuttaa endogeenisten opioidien vapautumista, kun taas ehdollistaminen aktivoi spesifisiä järjestelmiä. Jos ehdollistaminen tehdään opioideilla, myös ehdollistumiseen liittyvä lumeanalgesia välittyy endogeenisten opioidien kautta.

Endogeenisten opioidien osuutta lumeanalgesiaassa tutkittiin positroniemissiotomografialla (PET) (9). Terveille vapaaehtoisille annettiin kivulias tai kivuton lämpöstimulaatio joko ilman lääkitystä tai keittosuolan tai voimakkaan lyhytvaikutteisen opioidin, remifentaniilin kanssa. Koehenkilöt arvioivat kivun voimakkuutta samalla kun heidät kuvattiin PET-kameralla. Heille oli kerrottu, että uutta voimakasta analgeettia verrataan morfiinin kaltaiseen vahvaan kipulääkkeeseen. Tulokset osoittivat, että opioidi ja lumeanalgesia aktivoivat samoja hermojärjestelmiä aivoalueilla, jotka

Vaikutuksia vertailuryhmässä

- *Odotusaika = sairauden normaali kulku – negatiivinen vaikutus siitä, että mitään ei tehdä*
- *Käynnit ilman hoitoa = sairauden normaali kulku + lääkärin/hoitajan ja potilaan kommunikaatio ja interaktio*
- *Lumelääke = sairauden normaali kulku + interaktio + odotus tehosta*
- *Aktiivinen vertailulääke = sairauden normaali kulku + interaktio + odotus tehosta + todellinen teho*

osallistuvat kivun muunteluun. Näytti myös siltä, että lumevasteen suuri yksilöllinen vaihtelu saattaa riippua yksilön kyvystä aktivoida näitä hermojärjestelmiä. Niillä henkilöillä, joilla oli suuri lumevaste, todettiin myös vahvempi kyseisten alueiden aktivaatio remifentaniili-analgesian aikana.

Dopamiinin osuus lumevasteessa

Myös dopamiinin on ehdotettu välittävän odotukseen perustuvaa lumevaikutusta. Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla tehty PET-tutkimus osoitti, että lumeella aikaansaatu endogeenisen dopamiinin vapautuminen korreloi oireiden lievittymiseen (10). Vasteen suuruus oli verrattavissa levodopan terapeuttisilla annoksilla nähtävään vasteeseen. Endogeenisen dopamiinin vapautuminen saattoi tässä tutkimuksessa olla odotuksen tai ehdollistumisen tai molempien aikaansaamaa.

Eri alueisiin kohdistuva vaikutus

Fabrizio ym. (11) tutkivat opioidijärjestelmien toimintaa eri kohteissa olevan kivun lievityksessä. He stimuloivat jompaa kumpaa jalkaa tai kättä ihon alle annetulla kapsaisiinilla. Analgesian odotus saatiin aikaan levittämällä plasebovoidetta johonkin näistä ruumiinosista ja kertomalla, että kyseessä oli voimakas paikallispudote. Tulokset osoittivat, että hyvin organisoitu endogeenisten opioidien järjestelmä yhdistää odotuksen, huomion ja ruumiin eri osat.

Lääkärin ja potilaan suhde

Hyvä lääkäri-potilassuhde voi suurentaa lumevastetta (12). Lääkärin odotusten ja potilaan kokemusten on osoitettu vaikuttavan lumevasteeseen (13).

Lume kliinisessä tutkimuksessa

Kliinisessä tutkimuksessa kontrolliryhmän tulisi kertoa mitä potilaille olisi tapahtunut, jos he eivät olisi saaneet hoitoa, eli mikä on taudin luonnollinen kulku ja/tai kuinka uusi hoito suhtautuu aikaisempaan. Useat tekijät vaikuttavat kontrolliryhmään (taulukko) (14). Plasebon käyttöä on arvosteltu eettiseltä kannalta. Mitä haittaa olisi lumeryhmän poisjättämisestä? Uutta kipulääkettä voitaisiin verrata standardilääkkeeseen, kuten morfiiniin tai parasetamoliin. Tulokset todennäköisesti osoittaisivat, että hoidot ovat yhtä tehokkaita. Voiko silloin väittää, että lääke on yhtä tehokas kuin morfiini? Voi, mutta vastaväitteenä voi esittää, että tutkimusasetelman herkyys ei riittänyt erojen havaitsemiseksi. Lumeryhmän tärkeä tehtävä on osoittaa, onko tutkimus riittävän herkkä osoittamaan tehoeron, jos sellainen on.

Akuutin, vähintään kohtalaisen voimakkaan postoperatiivisen kivun hoidossa keskimäärin 18 % potilaista sai vähintään 50 %:sen kivunlievityksen lumeella 12 000 potilaan aineistossa (15). Käytettäessä paikallisia tulehduskipulääkkeitä nyrjähdysvammojen aiheuttamiin kipuihin 40 % potilaista koki 50 %:sen kivunlievityksen lumeella (16). Suuri lumevaste voi johtua siitä, että nyrjähdysvamman oireet lievittyvät usein itsestään.

Kroonisen kivun tutkimuksissa lumevasteen (vähintään 50 %:nen kivun lievitys) saavien osuus on ollut 18–36 % (14). Vasteprosentti on pienempi silloin kun vaste on määritelty tiukasti, esimerkiksi kivuttomuus kaksi tuntia migreenilääkityksen aloittamisen jälkeen, verrattuna siihen, että vaikea tai kohtalainen kipu lievittyy lieväksi kivuksi tai kivuttomuudeksi.

Vaihtovuoroiset tutkimukset voivat olla hankalia lumevaikutusta ajatellen, sillä hoitojen järjestyksellä on suuri vaikutus. Hyvä esimerkki on tutkimus, jossa suun kautta otettavaa morfiinia verrattiin lumeeseen tukielinten kipujen hoidossa. Kun morfiini annettiin kuuden viikon aktiivilumelääkityksen (bentsropiini) jälkeen, morfiinilla ei ollut merkittävää tehoa. Morfiinin analgeettinen vaikutus oli selvä ryhmässä, joka sai morfiinin ensin (17). Myös Laska ja Sunshine osoittivat, että aikaisempi analgeettinen kokemus ennusti lumeen tehoa (18). Aikaisemmin voimakasta kipulääkettä saaneet potilaat arvioivat lumeen paljon tehokkaammaksi kuin ne potilaat, joille oli annettu heikkoa kipulääkettä ennen lumetta.

Nosebo

Lumeryhmässä potilailla on usein samanlaisia haittavaikutuksia kuin lääkettä saavilla. Samanlaisia kognitiivisia ja ehdollistavia mekanismeja on olemassa nosebovasteena yhtä hyvin kuin plasebovasteena (19). Tämä on tärkeä muistaa suunniteltaessa kliinistä tutkimusta. Potilaille annettava tieto ja tarkat kysymykset haittavaikutuksista voivat vaikuttaa tuloksiin. On myös huomattava, että potilailla on usein monia oireita, kuten väsymys, hikoilu, ummetus – jo ennen tutkimuksen alkua (20). Todellisen sokeuttamisen aikaansaamiseksi käytetään joskus aktiivista lumetta. Aktiivilume muistuttaa tutkittavaa lääkettä haittojensa puolesta, mutta sillä ei ole terapeuttista vaikutusta tutkittavaan sairauteen.

Lume käytännön työssä

Lumeen neurofysiologinen tausta on osoitettu, samoin se, että yksilöiden välillä on suurta vaihtelua lumevasteessa. On siis ilmeistä, että lumetta

ei voida käyttää testaamaan onko potilaalla “todellista kipua” vai ei. Lumetta ei voida käyttää kipulääkkeen vaihtoehtona. Lumevasteen mekanismeja, erityisesti lääkäri-potilassuhteeseen liittyviä tekijöitä, voidaan käyttää parantamaan hoidon tehoa. Hoitosuhteen tärkeys ei ole uusi asia (21), mutta sen neurobiologinen tausta on nyt paremmin ymmärretty. Jos lääkäri käyttää keinoja, joihin hän uskoo ja pystyy välittämään tämän uskon potilaaseen, saadaan aikaan parempi hoitotulos kuin minkä epäilijä pystyy antamaan.

Kirjallisuus

1. Wall PD. The placebo and the placebo response. In: Wall P, Melzack R, eds. *Textbook of Pain*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1999; 1419-1430.
2. Beecher HK. The powerful placebo. *JAMA* 1955; 159: 1602-1606.
3. Levine JD, Gordon NC, Fields HL. The mechanisms of placebo analgesia. *Lancet* 1978; 2: 654-657.
4. Benedetti F, Amanzio M. The neurobiology of placebo analgesia: from endogenous opioids to cholecystokinin. *Prog Neurobiol* 1997; 52: 109-125.
5. Fields HL, Price DD. Toward a neurobiology of placebo analgesia. In: Harrington A, ed. *The placebo effect: an interdisciplinary exploration*. Cambridge, MA: Harvard UP, 1997; 93-116.
6. Pavlov I. *Conditioned reflexes*. London: Oxford Press, 1927.
7. Voudouris NJ, Peck CL, Coleman G. The role of conditioning and verbal expectancy in the placebo response. *Pain* 1990; 43: 121-128.
8. Amanzio M, Benedetti F. Neuropharmacological dissection of placebo analgesia: Expectation-activation opioid systems versus conditioning-activated specific subsystems. *J Neurosci* 1999; 19: 484-494.
9. Petrovic P, Kalso E, Petersson KM, Ingvar M. Placebo and opioid analgesia – Imaging a shared neuronal network. *Science* 2002; 295: 1737-1740.
10. de La Fuente-Fernández R, Ruth TJ, Sossi V, Schulzer M, Calne DB, Stoessl AJ. Expectation and dopamine release: Mechanism of the placebo effect in Parkinson's disease. *Science* 2001;293:1164-1166.
11. Benedetti F, Arduino C, Amanzio M. Somatotopic activation of opioid systems by target-directed expectations of analgesia. *J Neurosci* 1999; 19: 3639-3648.
12. Amanzio M, Pollo A, Maggi G, Benedetti F. Response variability to analgesics: a role for non-specific activation of endogenous opioids. *Pain* 201;90:205-215.
13. Gracely RH, Dubner R, Deeter WR, Wolskee PJ. Clinicians' expectations influence placebo analgesia. *Lancet* 1985;i:8419-8423.
14. Kalso E, Moore RA. Five easy pieces on evidence-based medicine (2): Why randomized and (placebo) controlled? *Eur J Pain* 2000;4:321-324.
15. Moore RA. Understanding clinical trials: what have we learned from systematic reviews? In: Devor M, Rowbotham MC, Wiesenfeld-Hallin Z, eds. *Proceedings of the 9th World Congress on Pain, Progress in Pain research & Management, Vol 16*. Seattle, 2000: IASP Press; Vol 16: 757-770.
16. Moore RA, Tramèr MR, Carroll D, Wiffen PJ, McQuay HJ. Quantitative systematic review of topically applied non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Brit Med J* 1998; 316: 333-338.
17. Moulin DE, Iezzi A, Amireh R, Sharpe WK, Boyd D, Merskey H. Randomised trial of oral morphine for chronic non-cancer pain. *Lancet* 1996; 347: 143-147.
18. Laska E, Sunshine A. Anticipation of analgesia: A placebo effect. *Headache* 1973; 13: 1-11.
19. Benedetti F, Pollo A, Lopiano L, Lanotte M, Vighetti S, Rainero I. Conscious expectation and unconscious conditioning in analgesic, motor, and hormonal placebo/nocebo responses. *J Neurosci* 2003; 23: 4315-23.
20. Tasmuth T, Härtel B, Kalso E. Venlafaxine in neuropathic pain following treatment of breast cancer. *Eur J Pain* 2002; 6: 17-24.
21. Egbert LD, Battit GE, Welch CE, Bartlett MK. Reduction of postoperative pain by encouragement and instruction of patients. *N Engl J Med* 1964; 270: 825-827.

Eplerenoni

Inspra 25 mg ja 50 mg tabletit, Pfizer Oy

Eplerenoni on melko selektiivinen mineralokortikoidireseptorisalpaaja. Spironolaktonin tavoin se estää aldosteronin sitoutumista reseptoriin. Sen ainoana käyttöaiheena EU:ssa on krooninen sydämen vajaatoiminta vakiohoidon lisänä. Lääkkeellä on myyntilupa USA:ssa indikaatiolla hypertonia.

Farmakodynamiikka

Eplerenoni estää aldosteronin vaikutuksen sitoutumalla kompetitiivisesti sen solunsisäiseen reseptoriin. Aldosteroni on tärkeä solunulkoisen nesteen elektrolyyttitasapainoa ja verenpainetta ylläpitävä, lisämunuaisten kuorikerroksesta erittyvä hormoni. Se estää natriumin ja veden eritystä, voimistaa sympaattisen ärästyksen perifeerisiä vaikutuksia ja heikentää sekä suurten valtimoiden myötä-vyyttä että baroreseptoreiden toimintaa. Muita vaikutuksia ovat fibroblastien proliferaatio ja kollagenisynteesin aktivaatio sydämessä ja verisuonten sileässä lihaksessa. Aldosteroni on tärkeä verenpainetta ylläpitävä tekijä akuutissa sydämen vajaatoiminnassa. Kroonisen aktivaation seuraus on kuitenkin verisuonten supistumisen aiheuttama sydämen kuormituksen kasvu, veden ja natriumin retentio sekä elektrolyyttihäiriöt. Estämällä angiotensiini II:n muodostumista ACE-estäjillä sekä angiotensiini-1-reseptorisalpaajilla on sydämen kroonisessa vajaatoiminnassa kyetty vähentämään vasemman kammion rakennemuutoksia ja kuolleisuutta.

Estämällä aldosteronia eplerenoni salpaa myös reniini-angiotensiini-aldosteroni-järjestelmän säätelyn negatiivista palautetta. Tästä seuraa reniinin erityksen lisäys, joka sydämen vajaatoiminnassa muutenkin pyrkii kasvamaan. Lisääntynyt plasman reniiniaktiivisuus ja verenkierron kohonneet aldosteronitasot eivät kliinis-

ten tutkimusten mukaan kuitenkaan merkittävästi heikennä eplerenonin vaikutuksia.

Farmakokinetiikka

Eplerenonin absoluuttista hyötyosuutta ei ihmisellä ole tarkkaan arvioitu. Plasman huippupitoisuus (C_{max}) saavutetaan noin 2 tunnin kuluttua tabletin ottamisesta. Ruoka ei vaikuta eplerenonin imeytymiseen. Imeytyminen on plasmapitoisuuskäyrän alle jäävän pinta-alan (AUC) avulla mitattuna lineaarista annosvällä 10–100 mg. 100 mg:aa suuremmilla kerta-annoksilla hyötyosuus pienenee. Vakaa tila saavutetaan kahden päivän kuluessa.

Eplerenoni sitoutuu plasman proteiineihin noin 50-prosenttisesti; se sitoutuu ensisijaisesti happamiin alfa-1-glykoproteiineihin ja vain vähän punasoluihin. Näennäinen jakautumistilavuus on aikuisella noin 0,7 l/kg (50 l).

Eplerenoni metaboloituu maksassa pääasiassa sytokromaalisen CYP3A4:n kautta. Metaboliitit eivät sitoudu mineralokortikoidireseptoreihin. Alle 5 %:a eplerenoniannoksesta erittyy muuttumattomana lääkeaineena virtsassa ja ulosteessa. Noin 32 %:a suun kautta annetusta radioaktiivisesti merkitystä eplerenonista erittyi ulosteeseen metaboliitteineen ja noin 67 %:a virtsaan. Erittymiseen on siis vaihtoehtoisia reittejä. Lääkettä ei saa elimistöstä poistettua merkittävässä määrin hemodialyysillä. Eliminaation puoliintumisaika plasmassa on terveillä aikuisilla 3–5 tuntia ja puhdistuma on noin 10 l/h.

Eplerenonin farmakokinetiikka ei eroa sukupuolten välillä merkitsevästi. Iäkkäillä (> 75-v.) metabolia on hitaampaa, ja AUC-arvot ovat keskimäärin 45 % suurempia nuorempien (18–45-v.) arvoihin verrattuna. Vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa

AUC kasvoi 38 % ja keskivaikeassa maksan vajaatoiminnassa 42 %.

Interaktiot

Eplerenonilla on sekä farmakodynaamisten että -kineettisten ominaisuuksiensa takia merkittäviä mahdollisia yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa. Hyperkalemiariskin vuoksi eplerenonia ei saa antaa potilaalle, joka saa kaliumia, kaliumia säästävää diureettia, ACE-estäjää, AT-reseptorisalpaajaa tai trimetopriimia. Munuaisten vajaatoimintaa potentiaalisesti aiheuttavat lääkkeet, kuten siklosporiini, takrolimuusi, ja krooninen hoito tulehduskipulääkkeillä saattavat myös lisätä hyperkalemia-riskiä. Koska eplerenonilla on spironolaktonin tavoin verenpainetta alentava vaikutus, lisääntyy hypotoniariski, kun eplerenonia käytetään yhdessä nopeasti verenpainetta laskevien aineiden, kuten alfa-1-salpaajien kanssa. Hypotoniavaarasta on raportoitu myös trisyklisen, neuroleptien ja glukokortikoidien kanssa yhteiskäytössä.

In vitro -tutkimusten mukaan eplerenoni ei estä CYP 1A2-, 2C19-, 2C9-, 2D6- eikä 3A4-isoentsyymejä. Se ei ole P-glykoproteiinin substraatti eikä estäjä.

Merkittävimmän interaktion aiheuttavat CYP3A4-estäjät. Ketokonatsoli (200 mg/vrk) suurensi eplerenonin AUC-arvoa 441 %, ja keski-vahvat 3A4:n estäjät, kuten erytromysiini, sakinaviiri, amiodaroni, diltiatseemi, verapamiili ja flukonatsoli nostavat eplerenonin AUC-arvon 2–3 kertaiseksi. Vastaavasti 3A4:n induktorit, kuten mäkikuisma, rifampiini, karbamatsepiini ja fenytoiini, nopeuttavat eplerenonin metaboliaa ja heikentävät sen vaikutusta. Koska eplerenoni itsekin aiheuttaa hyperkalemiaa, on samanaikainen hoito kaliumia säästävällä diureetilla,

kaliumlisävalmisteella tai vahvoilla CYP3A4:n estäjillä (esim. itrakonatsoli, ketokonatsoli, ritona-viiri, nefinaviiri, klaritromysiini, telitromysiini ja nefatsodoni) vasta-aiheinen.

Teho

Spironolaktonin käyttöaiheet sydämen tai munuaisten vajaatoiminnasta aiheutuva ödeema, hypertonia ja hyperaldosteronismi sopisivat periaatteessa myös eplerenonille. Lääkettä on kuitenkin tutkittu perusteellisesti vain kroonisessa sydämen vajaatoiminnassa. Tärkeimmässä kliinisessä tutkimuksessa EPHESUS-tutkimuksessa selvitettiin eplerenonin vaikutusta sydän- ja verisuonitautisairastavuuteen ja -kuolleisuuteen potilailla, joilla oli sydäninfarktin jälkeen sydämen vajaatoimintaa. EPHESUS oli lumekontrolloitu 3-vuotinen kaksoissokkoutettu 'add-on' -tutkimus, johon osallistui 6 632 potilasta. Nämä olivat sairastaneet sydäninfarktin 3–14 päivää aiemmin. Heillä oli vasemman kammion toimintahäiriö (ejektiofraktio ≤ 40 %) ja kliinisiä merkkejä sydämen vajaatoiminnasta. Potilaat saivat vakiohoidon lisäksi joko eplerenonia tai lumelääkettä. Eplerenonin tavoiteannostus oli 50 mg kerran vuorokaudessa, jos seerumin kaliumarvo oli $< 5,0$ mmol/l. Tutkimuksen vakiohoito sisälsi asetyylisalisyylihapon (92 %), ACE:n estäjät (90 %), beetasalpaajat (83 %), nitraatit (72 %), loop-diureetit (66 %) ja HMG CoA -reduktaasin estäjät (60 %). Merkillepantavaa on, että lähes kaikki potilaat saivat eplerenonin lisäksi myös ACE:n estäjää.

EPHESUS-tutkimuksessa rekistrettiin ensisijaisina vasteina kokonaiskuolleisuus, sydän- tai verisuoniperäisistä syistä johtuva kuolema

ja sairaalahoitoon joutuminen. Kardiovaskulaaritapahtumat (kuolema tai sairaalahoito) yhdistettiin tilastollisissa analyyseissä. Eplerenoniryhmän potilaista kuoli 3 vuoden aikana 14,4 % ja lumelääkeryhmän potilaista 16,7 % (kaikki eri kuolinsyyt). Kuoleman riski oli siis 15 % pienempi; riskisuhde: 0,85 ja luottamusväli: 0,75–0,96. Eplerenoniryhmän potilaista 26,7 %:lla ja lumelääkeryhmän potilaista 30,7 %:lla todettiin merkittävä kardiovaskulaaritapahtuma (kuolema tai sairaalahoitoon joutuminen). Näiden riski oli täten eplerenonia muun lääkityksen ohessa saaneilla 13 % (RR 0,87; 95 % CI = 0,79–0,95) pienempi kuin niillä, jotka saivat lumelääkettä muun lääkityksen lisäksi. Absoluuttisina prosentteina ilmaistuna kuoleman riski pieneni 3 vuodessa eplerenoniryhmässä varsin vähän: 2,3 %. Toiminnalliseen NYHA-luokitukseen perustuva arvio parani tai säilyi entisellään suuremmalla osalla eplerenonia saaneista potilaista. Hyperkalemiaa esiintyi 3,4 %:lla eplerenoniryhmässä vs. 2,0 %:lla lumelääkeryhmässä. EPHESUS-tutkimuksen potilaat olivat pääasiassa alle 75-vuotiaita. Hoidon hyödyt yli 75-vuotiaille potilaille eivät ole selviä.

Turvallisuus

Eläinkokeet eivät viittaa mihinkään erityiseen vaaraan käytettäessä eplerenonia ihmisillä. Toistuvaisannosten toksisuutta koskeneissa tutkimuksissa todettiin eturauhasen surkastumista rotilla ja koirilla, joiden altistustasot olivat vain hieman korkeammat kuin kliiniset altistustasot. Tämän löydöksen kliinistä merkitystä ei vielä tiedetä.

Haittavaikutuksista merkittävimmät ovat aldosteronin estosta odo-

tettavissa olevat hyperkalemia ja hypotonia. Kaliumtasoja on seurattava säännöllisesti potilailla, joiden munuaistoiminta on heikentynyt, esimerkiksi diabeettisen mikroalbuminurian vuoksi. Hypotonian myötä tutkimuksissa raportoitiin yleisesti (> 1 %) heitehuimausta ja harvemmin päänsärkyä ja voimattomuutta. Myös munuaisten toiminnan heikkeneminen oli yleistä, mistä merkkeinä olivat hyperkalemia, ja nousseet seerumin urea- ja kreatiniiniarvot. Ruoansulatuselimistön haittoista yleisiä olivat ripuli ja pahoinvointi. On epäselvää, liittyvätkö nämä haittavaikutukset aldosteronin estoon. Melko harvinaisia ($> 0,1$ %, mutta < 1 %) haittavaikutuksia olivat eosinofilia, kutina, lisääntynyt hikoilu, unettomuus, elimistön kuivuminen, hyperkolesterolemia, hypertriglyseridemia, hyponatremia, selkäkipu, jalkakramppit ja pyelonefriitti. Eplerenonin todennäköisesti aiheuttamat rytmihäiriöt (esim. eteisvärinä) olivat melko harvinaisia. Sairauden ja muun lääkityksen osuutta ei sydämeen kohdistuvissa haittavaikutuksissa voi poissulkea.

EPHESUS-tutkimuksessa, jossa tutkittavia lääkkeitä annettiin siis normaalilääkityksen lisäksi (add-on), eplerenoniryhmässä ilmoitettujen haittavaikutusten kokonaisilmaantuvuus oli samaa luokkaa kuin lumelääkkeellä (79 %). Haittavaikutusten vuoksi tutkimuksen keskeytti 4,4 % eplerenonia saaneista potilaista ja 4,3 % lumelääkettä saaneista potilaista.

Eplerenonia käytetään beetasalpaajaa sisältävän vakiohoidon lisänä pienentämään sydän- ja verisuoniperäistä kuolleisuus- ja sairastavuusriskiä potilailla, joilla on vasemman kammion vajaatoimintaa. Kontrollitua tutkimustietoa on esitetty vain sydäninfarktin sairastaneista potilaista. Lääke näyttäisi olevan paremmin siedetty kuin spironolaktoni ja tarjonnee sille oivan vaihtoehdon erityisesti natrium- ja nesteretentiosta kärsiville sydämen vajaatoimintapotilaille. Eplerenonin käyttö ei poissulje samanaikaista ACE-estäjän käyttöä, mutta tällöin on syytä seurata seerumin kaliumtasoja.

Hammashoidon vaaratilanteet 1995–2003

Hammashoito on tärkeä osa terveydenhoitoa ja se koskee varsin laajaa osaa väestöä. Noin puolet hammashoidosta annetaan julkisen terveydenhoidon piirissä. Hoidon onnistumisen kannalta on tärkeää, että potilaat luottavat hammashoidon henkilökunnan ammattitaitoon sekä hoitoyksiköihin. Hammashuollon laitteiden ja tarvikkeiden kunto ja laatu ovat Suomessa varsin hyviä, jos vaaratilanneilmoitusten vähäiseen määrään on luottaminen. Vaaratilanteiden syyt ovat hammashoidossa varsin kirjavia.

Vakavasta vaaratilanteesta ilmoitettava

Vakava vaaratilanne on kyseessä silloin, kun laitteen tai tarvikkeen ominaisuus tai suorituskykyyn muutos tai häiriö aiheuttaa tai voisi aiheuttaa (ns. läheltä piti -tapaus) potilaalle tai käyttäjälle pysyvän vammän, sairauden, terveydentilan vakavan heikentymisen tai kuoleman. Merkintöjen tai käyttöohjeiden riittämättömyys voi johtaa tähän tilanteeseen. Myös laitteen toimimattomuuden, virheellisen toiminnan tai sen antaman väärän tuloksen vuoksi tehtyjä ylimääräisiä lääketieteellisiä toimenpiteitä voidaan pitää vaaratilanteina. Vakavalla terveydentilan heikkenemisellä tarkoitetaan sellaista tilaa, joka ilman asianmukaista hoitoa tai muuta lääketieteellistä toimenpidettä (esim. proteesin tai muun materiaalin kirurginen poisto) voisi johtaa pysyvään terveydelliseen haittaan. Käyttäjän on myös hyvä ilmoittaa maahantuojaalle tai valmistajalle havaitsemastaan vaaratilanteesta ja mahdollisuuksien mukaan selvittää vaaratilanteen aiheuttaja yhdessä. Valmistaja on velvollinen ilmoittamaan valvontaviranomaisille myös niistä teknisistä tai lääketieteellisistä syistä, joiden vuoksi se poistaa laitteen tai tuot-

teen markkinoilta tai tekee niihin huomattavia muutoksia tai korjaa via toimenpiteitä. Kansalliset valvontaviranomaiset voivat vaihtaa tietoja mm. vaaratilanteista, valmistajien tekemistä markkinoilta poistoista ja korjaavista toimenpiteistä sekä tekemistään päätöksistä ja tutkimuksista.

Hammashuollon vaaratilanteita

Vuosina 1995–2003 Lääkelaitos on saanut 88 vaaratilanneilmoitusta hammashuollon alueelta. Näistä 56 vaaratilannetta on tapahtunut Suomessa. Vaaratilanteiden kokonaismäärä on pieni verrattuna ilmoitusten määrään muilta terveydenhuollon aloilta. Ilmoituksia on tullut kotimaisilta valmistajilta, ulkomaisilta valmistajilta, käyttäjiltä Suomessa ja Euroopan unionin ja ETA-maiden viranomaisilta.

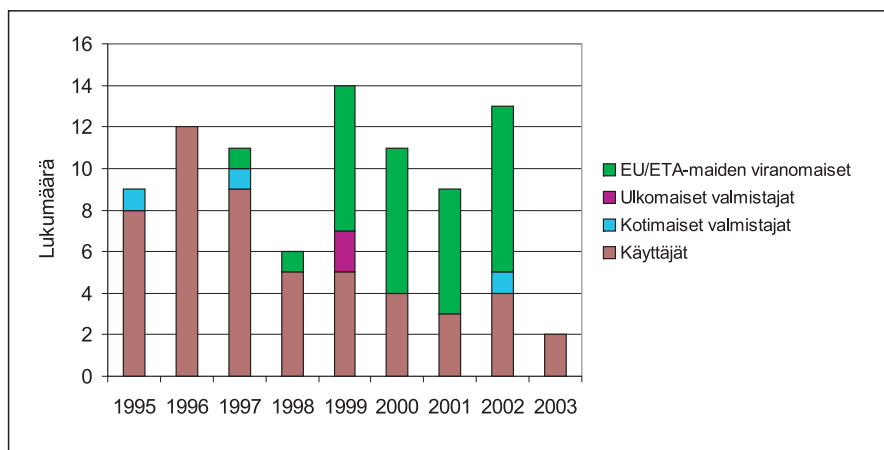
Vaaratilanneilmoitusten lukumäärä, joka hammashuollossa on pysynyt tasaisena vuoteen 2002 saakka, on sen jälkeen selvästi pienentynyt. Käyttäjälmoitusten määrä on tasaisesti laskenut. EU- ja ETA-maiden viranomaisten tekemien ilmoitusten määrä on vuodesta 1998 lähtien noussut ja pysynyt suhteelli-

sen vakaana vuoteen 2002 saakka. Valmistajien ilmoitusten lukumäärä on pieni. Ilmoitettujen vaaratilanteiden määrä ja jakauma eri ilmoittavien tahojen välillä 1995–2003 esitetään kuvassa 1. Vuonna 2003 ei poikkeuksellisesti ole saatu vaaratilanneilmoituksia muiden EU/ETA-maiden viranomaisilta. Syynä tähän voi olla ilmoituskynnyksen nostaminen. Kumulatiivinen jakauma eri ilmoittavien tahojen välillä esitetään kuvassa 2.

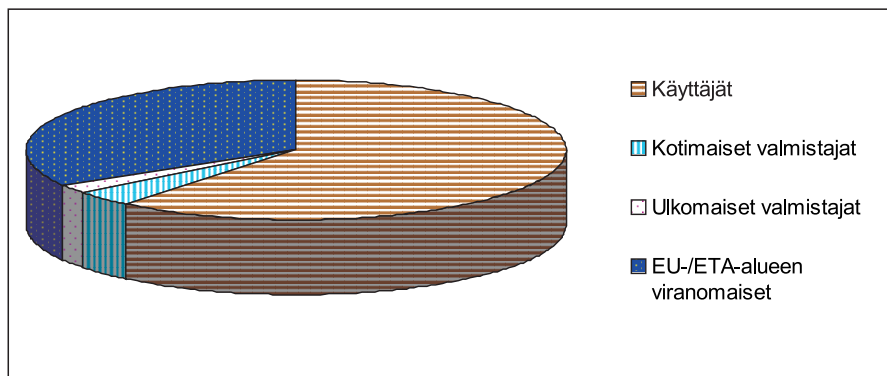
Lääkelaitos on saanut vaaratilanneilmoituksia keskimäärin 10 kpl/vuosi. Vaaratilanneilmoitusten määrät muilla terveydenhuollon aloilla ovat samalla ajanjaksolla lisääntyneet.

Vaaratilanteiden luokittelu

Vaaratilanteet luokitellaan niiden mahdollisten seurausten ja vaadittavien toimenpiteiden perusteella. Ilmoituksista suurin ryhmä on läheltä piti -tyyppiset vaaratilanteet (39 kpl) ja toiseksi suurin ryhmä on vakavat vaaratilanteet (22 kpl). Muitten vaaratilanteiden määrät (markkinoilta poisto, korjaava toimenpide ja muu luokittelematon vaaratilanne) ovat melko pieniä.



Kuva 1. Eri tahoilta saatujen vaaratilanteiden ilmoitusten määrä vuosittain



Kuva 2. Ilmoitettujen vaaratilanteiden määrän kumulatiivinen jakauma eri ilmoittajaryhmien mukaan vuosina 1995–2003. Suomesta saatujen ilmoitusten osuus näkyy raidallisena ja muiden EU/ETA-maiden osuus pilkullisena.

Ainoa vakava vaaratilanne, joka johti useiden potilaiden kuolemaan, sattui Norjassa vuonna 2002. Kysymyksessä oli infektion leviäminen vanhainkodissa kontaminoitujen vanutuppojen välityksellä. Vanutupot olivat kontaminoituneet valmistuksen yhteydessä.

Suomesta ei ole ilmoitettu kuolemaan johtaneista tapauksista, mutta vakavia tapauksia on sattunut. Niihin on liittynyt vain lieviä henkilövahinkoja. Vaaratilanteiden jakautuma seurausten ja toimenpiteiden perusteella esitetään kuvassa 3.

Vaaratilanteiden syitä

Laitteen tai tarvikkeen vian tai toimintahäiriön perimmäinen syy voi olla tuotteessa piilevä ominaisuus, joka ilmenee vasta käytön aikana. Syynä voi olla myös tuotteen kuluminen ja ominaisuuksien heikkeneminen normaalin käytön yhteydessä tai joidenkin toimenpiteiden seu-

rauksena (esim. jotkut sterilointiprosessit). Vanhojen laitteiden vikojen todennäköisyys luonnollisesti kasvaa käytössä.

Vaaratilanteet luokitellaan niihin johtaneiden syiden perusteella. Rajanveto luokittelujen välillä on joskus vaikeaa. Vaaratilanteisiin tavallisimmin johtaneet syyt ovat erilaiset tekniset viat laitteiden käyttöönoton jälkeen (42 %). Tekniset viat voivat johtua huollon puutteesta tai ne voivat olla syntyneet valmistuksen yhteydessä. Ne voivat johtua myös liian pitkästä käyttöiästä. Teknisten vikojen tarkat syyt eivät aina ole ilmeisiä, eikä tarkempikaan selvittely aina anna lopullista varmuutta. Useat ilmoitetut vaaratilanteet liittyvät erilaisiin allergisiin reaktioihin ja haittatapahtumiin (28 %). Nämä ilmoitukset ovat usein yksittäistapauksia.

Omana ryhmänä erottuvat ne vaaratilanteet, jotka perustuvat käyttäjän tekemiin virhearviointi-

hin tai virheelliseen käyttöön (9,5 %). Muita selvästi erottuvia ryhmiä ovat sähköviat (9,5 %), valmistusvirheet (8 %) ja kontaminaatio (2 %) (kuva 4).

Vaaratilanteita hammashuollossa

Suurin osa vaaratilanteista on liittynyt hammashoitotuoliin ja sen oheislaitteisiin. Tyypillinen ongelma on selkänöjan pettäminen hoidon aikana. Vaikka vakavilta henkilövahingoilta on välttytty, lieviä vahinkoja on syntynyt. Ongelmia on ilmennyt eri valmistajien sekä uusissa että vanhemmissa hoitotuolimalleissa.

Jälkiselvittelyssä on vaikea erottaa, onko syynä alkuperäinen suunnittelu, valmistusvirhe vai puutteellinen huolto. Kysymyksessä voi olla myös materiaalin väsyminen. Valmistajan tulee antaa ohjeet huoltoväleistä, joita tulee myös noudattaa, jotta tämän tyyppisiä vaaratilanteita ei satuisi. Suurin osa hammashoitotuoleista on ollut pitkään käytössä (> 10 vuotta).

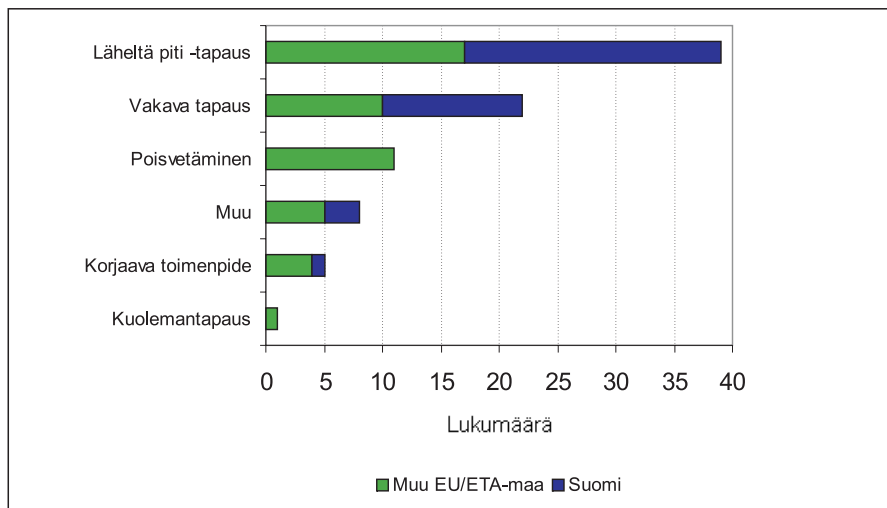
Liikutettavien tarjottimien ja kulmakappaleiden kiinnitystelineiden irtoamisia hoidon aikana on myös sattunut, mutta vakavilta henkilövahingoilta on yleensä välttytty. Säännöllisen huollon merkitys korostuu tässäkin.

Suurin osa ilmoituksista, jotka koskivat epäilyjä allergisista reaktioista, liittyivät täyteaineisiin (sidosaineet). Osa ilmoituksista koski kylmäakryyliä, elohopeaa, lateksia, algiinaattia sekä adstringenttia.

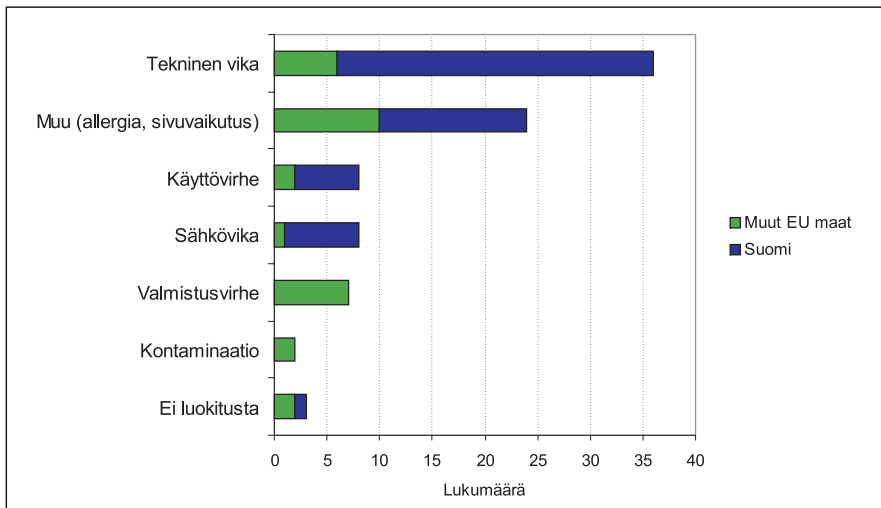
Eräät potilasvalaisimet ovat aiheuttaneet vaaratilanteita. Kolmessa tapauksessa potilasvalaisimen poltin on räjähtänyt, jolloin lasisiruja on sinkoillut hoituhuoneessa. Sekä hoitohenkilökunnan että potilaan suojalasit estävät tehokkaasti silmävammojen syntymistä tällaisissa tapauksissa.

Kokonainen valokatto on irronnut liitoksistaan ja pudonnut osittain potilaan päälle. Kyseessä oli ilmeisesti asennusvirhe. Henkilövahinkoja ei onneksi syntynyt. Hoidon aikana potilasvalaisimen osia on irronnut ja niitä on pudonnut potilaan päälle. Vakavammilta henkilövahingoilta on onneksi välttytty.

Implantteihin liittyneet vaaratilanteilmoitukset ovat peräisin muiden EU-maiden viranomaisilta. Il-



Kuva 3. Vaaratilanteiden määrä ja jakauma Suomessa ja muissa EU/ETA maissa 1995–2003



Kuva 4. Vaaratilanteiden ryhmittely todennäköisten syiden perusteella

moitukset koskivat yleensä implanttien irtoamisia sekä dimensio-ongelmia ja implanttileikkauksissa käytettäviä kirurgisia työkaluja.

Röntgenlaitteissa on ilmennyt erilaisia ongelmia mm. sähkövika, jonka seurauksena röntgenlaite on jäänyt säteilemään ilman että henkilökunta on huomannut. Tällaiset viikatilanteet ovat luonteeltaan vakavia.

Röntgenlaite on kahdessa tapauksessa irronnut kiinnityksistään. Henkilövahingoilta on kuitenkin välttytty. Asennukseen on kiinnitettävä enemmän huomiota ja kiinnitykset tarkastettava. Vastaanottoilujen säännöllisistä huoltotoimenpiteistä on huolehdittava tässäkin suhteessa.

Käsi- ja kulmakappaleiden käyttöön liittyneessä kahdessa tapauksessa potilas on saanut sähköiskun kulmakappaleesta. Toisessa tapauk-

sessä potilas sai lieviä palovammoja. Kulmakappaleen laakeriosan kuumeneminen hoidon aikana aiheutti palovamman potilaan limakalvolle. Turbiinin laakeripesän irtoaminen kesken hoidon ja joutuminen nieluun aiheutti vakavan vaaratilanteen. Tilanne olisi voinut olla uhkaava, jos laakeri olisi juuttunut hengitysteihin, mutta se saatiin kuitenkin nopeasti pois. Tämänäyttävät käsi- ja kulmakappaleisiin liittyvät vaaratilanteet ovat kaikki vakavia.

Spriipolttimen käyttö on aiheuttanut kaksi vaaratilannetta. Toinen tapaus sattui tänä vuonna. Kummassakin tapauksessa kyseessä oli spriiipoltin, jota ei ole tarkoitettu kliiniseen työhön. Spriiipoltin on räjähtänyt todennäköisesti ylikuumenemisen seurauksena, kun sprii oli loppumaisillaan. Sprii kaasuuntuu

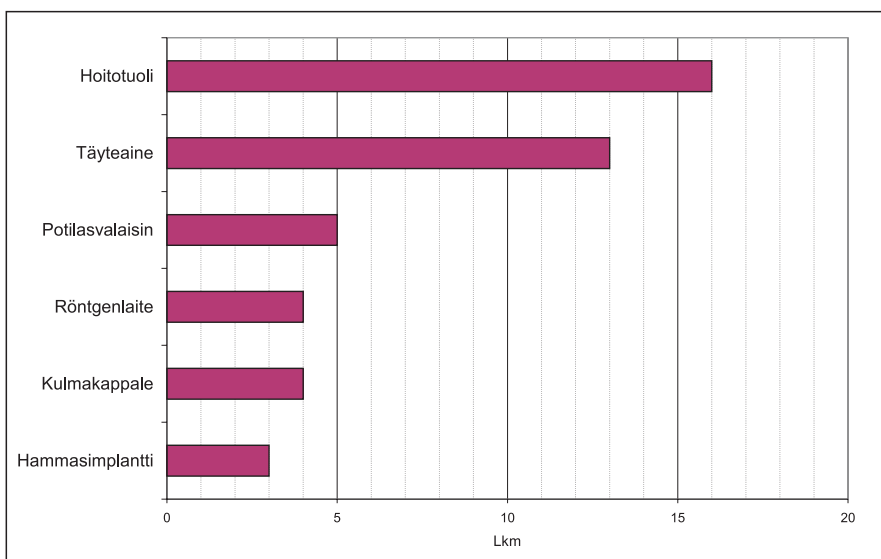
ja synnyttää painetta ja räjähtää sytyessään. Toisessa tapauksessa potilas sai lievän palovamman. Valmistajan ohjeen mukaan näitä spriiipolttimia saa käyttää ainoastaan hammaslaboratoriossa eikä potilastyössä. Potilastyöskentelyyn tarkoitettuja spriiipolttimia ja vastaavia on markkinoilla. Poltinta tarvitaan mm. juurihoidon yhteydessä. Kuvasa 5 on esitetty ne laitteet ja tarvikkeet, johon on liittynyt vähintään kolme tapausta 1995–2003.

Päätelmiä

Aineisto on pääosin heterogeenista. Monet hammashoidon ilmoitukset ovat yksittäistapauksia. Aineistossa on kuitenkin tapauksia, joilla on yhteinen nimittäjä. Näistä tapauksista on mahdollista tehdä joitakin päätelmiä. Ilmoitusten pieni lukumäärä ja laskeva trendi herättää epäilyä siitä, ettei kaikista vaaratilanteista ilmoiteta.

Mekaaniset viat muodostavat suurimman osan vaaratilanneilmoituksista Suomessa. Taustalla on usein laiminlyöty huolto tai laitteen liian pitkä käyttöaika. On luonnollista, että esimerkiksi hoitotuolia käytetään niin kauan kuin se on mahdollista korkean hankintahinnan vuoksi. Joskus nopeutuneen tuotekehittelyn takia voi ilmetä rakenteellisia heikkouksia hoitotuoleissa. Tässäkin yhteydessä laitteiden säännöllisen huollon merkitys korostuu. Asianmukaisella huollolla monelta vaaratilanteelta voi välttyä. Valmistaja voisi kartoittaa tavallimmat viat ja tehdä esim. varaosavaihtoja jo ennen kuin nämä laitteet rikkoutuvat. On tärkeää, että huollot tehdään säännöllisesti ja niistä laaditaan aina pöytäkirja. Hoitohenkilökunnan tulee huoltojen yhteydessä olla valppaana ja mielellään läsnä, ja tehdyt toimenpiteet on kirjataan. Pienlaitteissa huolto on keskeistä, sillä esim. käsi- ja kulmakappaleita käytetään kauan. Jatkuva sterilointi heikentää myös niiden mekaanista kestävyyttä.

Koska potilasvalaisimen polttimia on räjähtänyt, on sekä henkilökunnan että potilaiden käytettävä suojalaseja hoidon aikana. Polttimoiden vaihtaminen vuosihuoltojen yhteydessä on suotavaa. Muut sähköviat ovat vaikeasti todettavissa,



Kuva 5. Laitteita ja tarvikkeita, johon on liittynyt vähintään 3 tapausta 1995–2003

mutta huollon yhteydessä näihinkin asioihin olisi kiinnitettävä huomiota.

Vaaratilanneilmoituksien toiseksi suurin ryhmä on allergiset reaktiot ja täytemateriaalien haitat. Koska tähän tarkoituksen ei ole olemassa erillistä rekisteriä Suomessa, niin on edelleen suositeltavaa tehdä näistä vaaratilanneilmoitus.

Käyttöohjeiden lukeminen on tärkeää. Niiden laatuun ja ymmärrettävyyteen on kiinnitettävä huomiota. Ei voi täysin luottaa siihen, että vierasta kieltä (esim. englantia) aina ymmärretään.

Vaaratilanteiden ehkäisemiseksi on syytä tehdä riskianalyysi omalla vastaanotolla. Huoltojen säännöllisyys ja kattavuus sekä omat toimenpiteet vaaratilanteiden ehkäisyssä ovat keskeisiä. Huoltokirjan päivittäminen on oleellista.

Ilmailussa on jo ajat sitten sovellettu käytäntöä, että kriittiset laitteet ja niiden osat vaihdetaan ennen kuin ne rikkoutuvat tai lakkaavat toimimasta. Tämä lähestymistapa voisi olla tervetullut myös terveydenhuoltoon, sillä ihmisen turvallisuudesta on kysymys. Hoitohenkilökunnalla on vastuu potilaan turvallisuudesta hoitotilanteessa myös laitteiden ja tarvikkeiden osalta. Henkilökunnan pitää ennen käyttöä ja käytön aikana varmistaa, että laitteet ja välineet toimivat asianmukaisesti. Laiteturvallisuus ei ole itsestäänselvyys, vaan se edellyttää jatkuvaa valppautta ja yhteistyötä käyttäjien, maahantuojojen, valmistajien ja laitevalvontaviranomaisten kanssa.

Ilmoita vaaratilanteesta

Lääkelaitos on antanut ohjeet terveydenhuollon laitteita ja tarvikkeita koskevien vaaratilanteiden ilmoittamisesta sekä valmistajille että käyttäjille.

Maahantuojan on ilmoitettava valmistajalle tietoonsa tulleista vaaratilanteista, joiden on todettu tai epäillään johtuneen laitteesta tai tarvikkeesta olevasta viasta tai puutteellisuudesta.

Sosiaali- ja terveydenhuollon toimintayksiköillä tulee olla järjestelmällinen menettely terveydenhuollon laitteen ja tarvikkeen käytön yhteydessä syntyneiden vaaratilanteiden arvioimiseksi ja seuraamiseksi.

Vuodesta 1995 lukien valmistajalla ja ammattimaisella käyttäjällä on ollut velvollisuus ilmoittaa Lääkelaitokselle terveydenhuollon laitteen ja tarvikkeen ominaisuuksien tai suorituskyvyn muutoksesta tai häiriöstä sekä sellaisista riittämättömistä merkinnöistä tai käyttöohjeista, jotka ovat johtaneet tai olisivat saattaneet johtaa potilaan, käyttäjän tai muun henkilön terveydentilan vakavaan heikkenemiseen tai kuolemaan.

Ohjeita voi tilata maksutta Lääkelaitoksesta (Ritva Raunio, puh. (09) 4733 4242, sähköposti ritva.raunio@nam.fi). Ne ovat saatavilla myös Lääkelaitoksen verkkosivuilla <http://www.nam.fi/>.

Turvallisuuden lisäämiseksi hammashuollon vastaanotoilla on huolehdittava mm. seuraavista asioista

- Vaarojen ja riskien kartoittaminen vastaanotolla
- Henkilökunnan informoiminen
- Varoituskilpien käyttö ja tiedotteiden julkaiseminen
- Käyttöohjeisiin perehtyminen
- Huoltojen säännöllisyys
- Huoltokirjan pitäminen ajan tasalla

Ymmärräthän yskän...

Tarttuvaa trakeobronkiittia eli kennelyskää aiheuttavat virukset (koiran parainfluenssavirukset, koiran adenovirukset, koiran herpesvirus sekä reovirukset), *Bordetella bronchiseptica* -bakteeri sekä mykoplasmat, jotka usein ovat opportunisteja ja pahentavat virusten ja bakteerien aiheuttamaa tulehdusta. Edellä mainitut tekijät aiheuttavat kennelyskän joko yhdessä tai erikseen (1).

Kennelyskää voi ilmeneä ympäri vuoden, mutta yleisimmin koirat sairastuvat siihen syksyisin, jolloin syntyy epidemioita. Tauti leviää pisaratartuntana yskösten ja aivastusten välityksellä. Niinpä koirapuistot, -näyttelyt ja -hoitolat ovat erinomaisia paikkoja tartunnoille. Useimmiten koirat saavat tartunnat nuuskiesaan toisiaan kuonokkain. Taudin aiheuttajat voivat tarttua myös ihmisten, häkkien sekä ruoka- ja juoma-astoiden välityksellä. Kennelyskän itämisaika on yleensä 5–7 päivää (2).

Kennelyskän oireita ovat äkillinen kuiva, hakkaava, puuskittainen yskä, joka pahenee rasituksessa tai koiran innostuessa. Koira saattaa myös kakoa ja yökkäillä ja tuloksetta voi olla limaa ja vaahtoa, jota omistaja voi erehtyä luulemaan oksennukseksi. Vaikka yskä kuulostaa kuivalta, muodostuu hengitysteissä limaa. Edellä mainittuja oireita ja lievää sierainvuotoa lukuun ottamatta koiralla ei yleensä ole muita yleis-oireita (3).

Yleensä kennelyskä paranee itsensä ilman hoitoa viikon – kahden kuluessa eikä antibioottilääkitys ole tarpeen. Jos yskä häiritsee koiraa pahoin tai omistajan yöunet jäävät kovin lyhyiksi, voi koiralle antaa yskänlääkettä. Koira on syytä pitää levoissa ainakin viikon ajan ja karttaa sen rasittamista ja kiihtymistä. Komplisoitumattomissa tapauksissa

ennuste on erinomainen (3).

Joissakin tapauksissa kennelyskä saattaa kehittyä vakavaksi sekundaarisiksi bakterielliksi keuhkotulehdukseksi, joka voi olla henkeä uhkaava. Erityisesti pennut ja koirat, joiden immuunistatus on heikentynyt, ovat alttiita tällaiselle keuhkotulehdukselle. Myös koirat, joilla on jokin taustalla oleva keuhkosairaus (esim. krooninen keuhkoputken tulehdus tai henkitorven kolapsi) sekä suuret, syvärintaiset koirarodut, ovat tavallista alttiimpia sairastumaan kennelyskän vakavampaan muotoon. Tällaisissa tapauksissa koiralla on yleis-oireita, kuten kuumetta, ruokahaluttomuutta, märkäistä sierainvuotoa. On myös muistettava, että penikkatauti voi aiheuttaa tämänkaltaisia oireita. Kennelyskän vakavampi muoto vaatii tehokkaan hoidon antibioottilääkityksineen. (3) Sopivia antibiootteja ovat amoksisilliini-klavulaanihappo, doksisykliini ja trimetopriimi-sulfonamidi (4) tai viljelyyn ja resistenssiin perustuva antibioottilääkitys.

Tauti kulkee usein epidemiana koirapopulaatiossa ja tällöin on syytä välttää tilanteita, joissa on suuri määrä koiria koolla. Kenneleissä ja muissa tiloissa, joissa on runsaasti koiria, on syytä huolehtia riittävästi ilmanvaihdesta ja sopivasta ilman kosteudesta. Ilman tulisi vaihtua 10–15 kertaa tunnissa, ja ilman kosteuden pitäisi olla alle 50 %. Häkit, käytävät ja ruokakupit on desinfioitava huolellisesti ja kädet on pestävä ennen ja jälkeen jokaisen koiran käsittelyn (3). Sopivia desinfektioaineita ovat hypokloriitti, klorheksidiini ja bentsalkoniumkloridi (2). Koirat eivät saa olla suorassa kuonokontaktissa. Sairaavat koirat on eristettävä, ja koirat on pidettävä erillään pennuista ja vastatulleista yksilöistä (3). Koirat voivat erittää viruksia vielä 1–2 viikkoa parantumisen

jälkeen ja mykoplasmoja 3 kuukautta tai jopa kauemmin. Jotkut koirat voivat olla oireettomia kantajia (2). Tautia voi myös ehkäistä rokottamalla. Suomessa on saatavilla rokotteita parainfluenssaviruksia vastaan.

Ihmiset voivat altistua *Bordetella bronchisepticalle*, mutta riski saada tartunta koiralta on pieni. Lähinnä vaaravyöhykkeessä ovat ihmiset, joiden immuunivaste on puutteellinen (2).

Kirjallisuus

1. Barlough JE (toim): Manual of Small Animal Infectious Diseases, Churchill Livingstone, 1988, ss. 109-118.
2. Birchard SJ, Sherding RG: Saunders Manual of Small Animal Practice, W.B.Saunders Company, 2. painos, 1999, ss. 103 - 105.
3. Nelson RW, Couto CG: Small Animal Internal Medicine, Mosby, 3. painos, 2003, ss. 287 - 289.
4. Rajamäki MM: Koirien hengitystiesairauksien mikrobilääkehoidot. Suomen Eläinlääkärilehti 2002;108,7-8, ss. 410-411.

Loperamidimyrkytykset ivermektiiniyliherkillä colliekoirilla

1980-luvulla julkaistiin ensimmäiset tapausselostukset collie-rotuisista koirista, joilla todettiin ivermektiinihoidon yhteydessä neurotoksisuutta (1, 2). Havaittiin, että tässä rodussa jotkut yksilöt ovat yliherkkiä, ja päädyttiin suositteluun, ettei ivermektiiniä tule käyttää collieille tai sen sukuisille roduille. Muilla samankaltaisilla roduilla on raportoitu sporadisia yliherkkyysepauksia. Näitä ovat mm. shetlanninlammaskoira, australianpaimenkoira, bordercollie ja vanhaenglanninlammaskoira. Myös Suomessa on todettu useita ivermektiiniemyrkytyksiä collie-koirilla (3). Vasta vuonna 2001 ratkaistiin neurotoksisuuden mekanismi näillä koirilla.

Lääkelaitokselle tuli keväällä hättäväsilmäilmoitus skotlanninpaimenkoirasta, joka oli saanut pitkittyneen ripulin hoitoon mm. loperamidia hoitoannoksella. Jo seuraavana päivänä koira todettiin kovin väsyneeksi ja haluttomaksi liikkumaan. Kolme päivää lääkityksen aloittamisen jälkeen koiralla todettiin selviä neurologisia oireita. Koira oli vaisu, se uikutti, oli levoton ja poissaoleva, unelias, se liikkui huonosti kyyryssä, ei saanut kieltään suuhun, koiralla todettiin mydriaasi, asentotunnon status oli epävarma. Koira lähetettiin jatkotutkimuksiin ja sairaalahoitoon Helsinkiin, jossa ei todettu aivohermojen toiminnassa puutoksia. Asentotunto oli normaali etujaloissa, takapää heitti kävellessä, koira pystyi kuitenkin kävelemään. Koiran kaikki lääkitykset keskeytettiin, ja koira hoidettiin oireenmukaisesti. Koira kotiutettiin parempikuntoisena jo seuraavana päivänä, ja se toipui lopulta täysin.

Veriaivoesteen solukalvoilla on aktiivinen kuljettajaproteiini p-glykoproteiini. Se estää useiden lääkeaineiden pääsyn keskushermostoon pumppaamalla veriaivoesteen kapillaarien endoteelisoluihin dif-

fundoituneet aineet takaisin verenkiertoon. Näin ollen monet hyvin lipofiilisetkin aineet, joiden muuten olisi helppo passiivisesti diffundoitua veriaivoesteen läpi, eivät pääse aivoihin (4).

Muutama vuosi sitten ilmestyi julkaisu, jossa amerikkalainen ryhmä oli ratkaissut collieiden ivermektiiniyliherkkyyden arvoituksen (5). MDR1-geeni (*multidrug resistance*) koodaa p-glykoproteiinia. Tutkijat havaitsivat tässä geenissä neljän emäsparin deletiomutaation, joka aiheuttaa lukekehysten siirtymän, joka pysäyttää p-glykoproteiinisynteesin ennenaikaisesti. Näin muodostuu ainoastaan toimintakyvytön proteiinituote. Ne koirat, jotka ovat tämän geenivirheen suhteen homotsygootteja, ovat fenotyyppiltään ivermektiiniyliherkkiä koiria. Näillä koirilla tietyt lääkeaineet kumuloituvat epänormaalisti aivoihin aiheuttaen neurologisia oireita. Ivermektiini aiheuttaa yliherkälle colliele poikkeavia oireita jo kahdettasadasalla (1/200) terveen koiran toksisesta annoksesta (6). Heterotsygootit eivät ole sen herkempiä ivermektiinille kuin terveet koirat (5). Kun 40 collien populaatio Yhdysvalloissa testattiin kyseisen geenivirheen taajuuden kartoittamiseksi (7), 9 koiralla (22 %) oli homotsygoottisena normaali alleeli, 17 (42 %) oli kantajia ja 14:llä (35 %) oli homotsygoottisena mutatoitunut alleeli (yliherkkiä ivermektiinille).

P-glykoproteiinin substraatteja ovat paitsi ivermektiini, myös loperamidi, vinkristiini, vinblastiini ja doksorubisiini (8). Potentiaalisesti vaarallisia lääkkeitä koirille, joilla on homotsygoottisesti mutatoitunut alleeli MDR1-geenissä, ovat moksidektiini, ondansetroni, domperidoni, paklitakseeli, mitoksantroni, etoposidi, rifampisiini, kinidiini ja morfiini. P-glykoproteiinia on myös suolen, maksan, munuaisten ja istukan

solukalvoilla (4). Näin ollen MDR1-deletiomutaation suhteen homotsygoottisilla koirilla suun kautta annettun esim. digoksiinin, siklosporiinin ja deksametasonin pitoisuudet plasmassa nousevat korkeiksi ja hättäväsilmäilmoitusten riski kasvaa.

Ranskassa selvitettiin eläinten hättäväsilmäilmoitusten pohjalta (9) colliekoirien loperamidimyrkytysten oirekuvaa ja sen kulkua. Oireet alkoivat tyypillisesti alle 6 tuntia loperamidin hoitoannoksen syömisen jälkeen (vaihteli 30 minuutista 12 tuntiin). Oireet olivat tyypillisiä opioidimyrkytykselle: mydriaasi, ataksia (25 %), nääntymys (52,5 %) ja jopa kooma. Myös oksentaminen oli yleistä (37,5 %). Joillakin potilailla todettiin myös bradykardia, syanoosi, hyperalivaatio ja hypotermia. Kaikki koirat toipuivat. Oireet väistyivät 4–24 tunnin sisällä. Toisessa julkaisussa (10) collien loperamidimyrkytyksen oireita on kuvattu tarkemmin. Myrkytyksen alkuvaiheessa koiralla todettiin oksentelua ja pytalismia. Kun lääkitystä jatkettiin edelleen ohjeannoksella, havaittiin seuraavaksi takajalkojen heikkoutta, koiralla oli vaikea kannatella päätään, se äänteli, oli disorientoitunut ja ataktinen. Neurologisessa tutkimuksessa todettiin disorientaatio, yliikihtyisyys ja yliherkkyyys äänille. Lisäksi todettiin ataksia ilman aikomustärinää tai päätä kallistusta. Aivohermojen tutkimuksessa ei ilmennyt poikkeavaa. Asentotuntoa oli vaikea tulkita yleistyneen heikkouden vuoksi. Tämän koiran toipui noin vuorokaudessa lääkkeen lopettamisen jälkeen.

MDR1-geenivirheen testaaminen collieilla ja collien-sukuisilla koirilla on jo mahdollista. Matka siihen, että jokainen collien omistaja tietää, onko juuri hänen koiransa viallisen geenin suhteen homotsygoottinen, on kuitenkin pitkä. Siihen asti eläinlääkäreiden tulee ottaa huomioon geenivirheen mahdollisuus colliensukuisilla

koirilla määrätessään tai suositellessaan koiralle lääkitystä.

Kirjallisuus

1. Jerram PJS. Adverse reaction to ivermectin in a rough-coated Collie. *New Zealand Vet J* 1985, 33:12, 216.
2. Presthus J, Grondalen J. Dodsfall hos hund etter ivermectinbehandling. *Norsk vet tidsskrift* 1985, 97: 9, 577-578.
3. Kaartinen, L. Älä tapa – collie kuolee ivermektiinillä! *Eläinlääkintötiedote* 1996, 5: 7-8.

4. Pelkonen O, Ruskoaho H. Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia. 3. painos, *Duodecim* 2003, s. 72-77 ja 81-82.
5. Mealey KL, Bentjen SA et al. Ivermectin sensitivity in collies is associated with a deletion mutation of the *mdr1* gene. *Pharmacogenetics* 2001, 11:8, 727-733.
6. Roulet A, Puel O et al. MDR1-deficient genotype in Collie dogs hypersensitive to the P-glycoprotein substrate ivermectin. *Eur J Pharm* 2003, 460:2-3, 85-91.
7. Mealey KL, Bentjen SA et al. Frequency of the mutant MDR1 allele associated with ivermectin sensitivity in a sample popula-

- tion of Collies from the northwestern United States. *AJVR* 2002, 63:4, 479-481
8. Schinkel AH, Wagenaar E et al. P-glycoprotein in the blood-brain barrier of mice influences the brain penetration and pharmacological activity of many drugs. *J Clin Invest.* 1996, 1: 97(11), 2517-24.
 9. Hugnet C, Cadore JL et al. Loperamide poisoning in the dog. *Vet Human Toxicol* 1996, 38:1, 31-33.
 10. Sartor LL, Bentjen SA et al. Loperamide toxicity in a Collie with the MDR1 mutation associated with ivermectin sensitivity. *J Vet Intern Med* 2004, 18, 117-118

Eläinlääkkeiden erityislupien valvonta tiukkenee

Lääkelaitos voi myöntää erityislupaa lääkevalmisteen luovuttamiseksi kulutukseen, jos yksittäisen eläimen tai eläinryhmän hoitoon ei ole käytettävissä muuta, tehokasta hoitoa. Lupaa hakevan eläinlääkärin velvollisuus on perustella, miksi kyseinen lääke on välttämätön. Erityislupamenettelyä ei siis ole tarkoitettu rutiinikäyttöön.

Valitettavasti erityislupia saatetaan tarvita eläinten hoidossa muutenkin kuin poikkeustapauksissa. Syynä tähän on, ettei Suomessa ole myyntiluvallisia eläinlääkkeitä kaikkiin välttämättömiin tarkoituksiin. Maamme on pieni markkina-alue, eikä lääkeyhtiöiden ole kannattavaa hakea myyntilupaa vähäisiin käyttötarkoituksiin ja pienille eläinmäärille.

Euroopan komissio tarkasti huhtikuussa 2004 Suomen jäämävalvonnan. Jäämääriskin liittyen tutkittiin tuotantoeläimille käytettävien eläinlääkkeiden käyttöä ja käytön valvontaa. Tarkastajat asettivat kyseenalaiseksi koko erityislupamenettelyn laillisuuden.

Komissio vaatii, että viranomaiset valvovat entistä tarkemmin erityislupien myöntämistä. Tämän vuoksi sekä Lääkelaitokselta että lupia hakevilta eläinlääkäreiltä edellytetään lisää tarkkuutta. Erityislupia koskevat säännöt eivät muutu, mutta niitä ryhdytään valvomaan tiukemmin:

- Erityislupia myönnetään vain poikkeukselliseen tarpeeseen.
- Erityisluvallisen eläinlääkkeen käytölle on esitettävä käypä perustelu, jonka on oltava eläinlääkärin kirjoittama.
- Erityislupa myönnetään vain vuoden käyttöä vastaavalle lääkemäärälle. Epäselvissä tapauksissa Lääkelaitos pyytää haetun määrän perustelemista.

Jouko Koppinen

Uusia eläinlääkkeiden myyntilupia syys-lokakuussa 2004

AIVLOSIN 42,5 mg/g esisekoite lääkerehua varten, Eco Animal Health Ltd.
Tylosinum QJ01FA R

Kohde-eläinlaji: Sika. Mykoplasman (*Mycoplasma hyopneumoniae*) aiheuttaman sikojen porsasyskän hoito ja ennaltaehkäisy. Suositeltua annosta käytettäessä keuhkovauriot ja painonlasku vähenevät, mutta mykoplasmainfektio (*Mycoplasma hyopneumoniae*) ei poistu.

NOBIVAC DUCAT injektiokuiva-aine ja liuotin, suspensiota varten, Intervet International B.V.
Kissan rinotrakeiittivirus, elävä heikennetty kylmäkuivattu
Kissan kalikivirus, elävä heikennetty kylmäkuivattu QJ06AD03

Kohde-eläinlaji: Kissa. Kissan aktiivinen immunisointi rinotrakeiitti- (kissan herpesvirus tyyppi 1) ja kalikivirusinfektioita vastaan. Rokotaminen vähentää näiden virusinfektioiden aiheuttamia kliinisiä oireita. Immuneetin muodostuminen 4 viikkoa ja kesto 1 vuosi.

NOBIVAC PIRO kylmäkuivattu pelletti ja liuotin injektiosuspensiota varten, Intervet International B.V.
Babesia canis ja Babesia rossi -antigeeneja QJ07AO R

Kohde-eläinlaji: Koira. Kuuden kuukauden ikäisten tai sitä vanhempien koirien aktiivinen immunisointi vähentämään *Babesia canis* -alkueläimen aiheuttaman akuutin babesioosin (*B. canis*) kliinisten oireiden ja anemian vakavuutta. Anemian vakavuusaste on mitattu hematokriitillä. Immuneetin muodostuminen: kolme viikkoa perusrrokotusjakson päätyttyä. Immuneetin kesto: kuusi kuukautta viimeisestä rokotuksesta.

PREVICOX 57 mg ja 227 mg purutabletti, Merial
Firocoxibum/firokoksibi QM01AH R

Kohde-eläinlaji: Koira. Koirien nivelrikkoon liittyvän kivun ja tulehdusreaktion lievittäminen.

TWINHIP VET 439 mg/g oraali pasta, Caballo B.V.
Pyranteli embonas QP52AF02 K

Kohde-eläinlajit: Hevonen, poni ja yli 8 viikon ikäiset varsat. Loismatotartunnat hevosilla, poneilla tai varsoilla, joiden aiheuttajina ovat aikuiset sukkulamadot, erityisesti suolinkaiset (*Parascaris equorum*), pienet strongylukset (*Cyathostomum* spp., *Tridontophorus* spp.) ja suuret strongylukset (*Strongylus edentatus*, *Strongylus equinus*, *Strongylus vulgaris*), kihomadot (*Oxyuris equi*) ja heisimato (*Anoplocephala perfoliata*). Teho heisimatoon (*Anoplocephala perfoliata*) on vaihteleva.

Rofekoksivalmisteet vedetty kaupasta

MSD (Merck Sharp & Dohme B. V. Alankomaat) on poistanut 5.10.2004 oma-aloitteisesti maailmanlaajuisesti markkinoilta nivelrikon ja nivelreuman tai akuutin kivun hoitoon tarkoitettut rofekoksibia sisältävät Vioxx- ja Vioxxakut-reseptilääkevalmisteet. Päätös perustuu uuteen tietoon, joka on saatu kolmivuotisesta, prospektiivisesta, satunnaistetusta, plasebokontrolloidusta kliinisestä APPROVe -tutkimuksesta (*Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx*).

Nyt keskeytetyssä tutkimuksessa selvitettiin Vioxx 25 mg:n vaikutusta paksusuolen polyyppien ilmaantumiseen potilailla, joilla on ollut paksu- tai peräsuolen adenomatoottisia polyyppeja. Tässä tutkimuksessa havaittiin Vioxx-ryhmässä 18 kuukauden jälkeen lisääntynyt varmistettujen sydän- ja verisuontapahtumien (kuten sydäninfarktien ja aivoinfarktien) suhteellinen vaara plaseboryhmään verrattuna. Ensimmäisten 18 kuukauden aikana ei todettu lisääntynyttä sydän- tai verisuonitapahtumien vaaraa Vioxx-ryhmässä ja tässä suhteessa APPROVe-tutkimuksen tulokset muistuttavat läheisesti kahden muun Vioxxilla tehdyn plasebokontrolloidun tutkimuksen tuloksia, joihin on viitattu Vioxxin valmisteyhteenvedossa.

APPROVe oli satunnaistettu, plasebokontrolloitu, kaksoissokkoutettu monikeskustutkimus, jossa selvitettiin 3 vuoden (156 viikon) kestoisen Vioxx-hoidon vaikutusta neoplastisten polyyppien ilmaantuvuuteen potilailla, joilla oli aikaisemmin ollut paksu- tai peräsuolen adenomatoottinen polyyppi. Tutkimukseen osallistui 2 600 potilasta ja siinä verrattiin 25 mg Vioxxia plaseboon. Tutkimus käynnistyi vuonna 2000.

Euroopan lääkevalmistekomitea (CHMP) ja lääketurvatyöryhmä (PhVWP) tulevat arvioimaan kaikkien COX-2-selektiivisten tulehduskipulääkkeiden (koksibien) kardiovaskulaarista turvallisuutta lähiviikkojen aikana ja CHMP keskustelee mahdollisesti tarvittavista jatkotoimenpiteistä.

Vioxx tuotiin kauppaan vuonna 1999, ja Suomessa käyttäjiä arvioidaan olleen 30 000. Lääkelaitoksen näkemyksen mukaan uusien tutkimustulosten valossa lääkkeen käytön jatkaminen ei ole suositeltavaa, vaan potilaita kehoitetaan kääntymään lääkärin puoleen lääkityksen uudelleenjärjestämiseksi.

Erkki Palva

Kasvilääkevalmistekomitean ensimmäinen kokous

Uuden kasvilääkevalmistekomitean (*Committee for Herbal Medicinal Products, HMPC*) ensimmäinen kokous pidettiin syyskuussa 2004 Euroopan lääkevirastossa EMEA:ssa Lontoossa. Keväällä 2004 voimaan tulleessa perinteisiä kasvilääkevalmisteita koskevassa direktiivissä (2004/24/EY) edellytettiin, että EMEAan perustetaan kolmen muun komitean (lääkevalmiste-, eläinlääke- ja harvinaislääkekomitea) lisäksi kasvilääkevalmistekomitea. Kukin jäsenvaltio on nimennyt komiteaan varsinaisen jäsenen ja yhden varajäsenen kolmen vuoden toimikaudeksi. Suomen varsinaiseksi jäseneksi on nimetty ylilääkäri Anna-Liisa Enkovaara ja varajäseneksi erikoistutkija Sari Koski Lääkelaitoksesta. Komitea kokoontuu kuusi kertaa vuodessa.

Ensimmäisessä kokouksessa kasvilääkevalmistekomitea perusti kolme työryhmää, joissa valmistellaan muun muassa valmisteiden laatuun ja turvallisuuteen liittyviä asioita ennen varsinaisia komitean kokouksia. Suomi antaa omat kansalliset säädöksensä kasvilääkevalmistedirektiivin noudattamisesta lokakuussa 2005. Farmasianoppimiskeskus ja Lääkelaitos järjestävät yhdessä helmikuussa 2005 seminaarin, jossa käsitellään kasvilääkevalmistedirektiivin kansallisia vaikutuksia.

Kasvilääkevalmistekomitean tarkoitus on edistää kasvilääkevalmisteiden myyntilupa- ja rekisteröintihakemusten käsittelyn harmonisointia EU:ssa. Kasvilääkevalmisteella tarkoitetaan kaikkia lääkevalmisteita, jotka sisältävät vaikuttavina aineina vain yhtä tai useampaa kasvipäristä ainetta tai yhtä tai useampaa kasvirohdostuotetta taikka yhtä tai useampaa tällaista kasvipäristä ainetta yhdistettynä yhteen tai useampaan tällaiseen kasvirohdostuotteeseen.

Kasvilääkevalmistekomitea laatii rohdosmonografioita sekä kasvilääkevalmisteiden myyntilupakäsittelyä että perinteisten kasvilääkevalmisteiden rekisteröintiä varten. Monografiat muistuttavat ulkoasultaan valmisteyhteenvetoja. Monografioiden laatimisen yhteydessä komitea arvioi kyseisen rohdoksen käyttöaiheen ja turvallisuuden. Monografiat julkaistaan EMEA:n kotisivuilla.

Lisäksi kasvilääkevalmistekomitea laatii luettelon kasvipärististä aineista, kasvirohdostuotteista ja niiden yhdistelmistä, joita voidaan käyttää perinteisissä kasvilääkevalmisteissa. Perinteiset kasvilääkevalmisteet ovat itsehoitoon tarkoitettuja kasvilääkevalmisteita, jotka ovat olleet käytössä lääkkeenä vähintään 30 vuotta. Luettelossa mainitaan kasvipäristen aineen, kasvirohdostuotteen tai niiden yhdistelmän käyttöaihe, vahvuus, annostus, antoreitti ja muut käytön kannalta tarpeelliset tiedot. Luetteloa laadittaessa komitea arvioi kasvipäristen aineen, kasvirohdostuotteen tai niiden yhdistelmän käyttöaiheen ja turvallisuuden. Komissio saattaa luettelon voimaan.

Kasvilääkevalmistedirektiivissä säädetyn rekisteröintimenettelyn lisäksi kasvilääkevalmisteelle voi edelleen hakea myyntilupaa. Yleensä kyseessä on vakiintuneeseen käyttöön perustuva ns. kirjallisuushakemus. Kun jäsenmaa käsittelee kasvilääkevalmisteen myyntilupa- tai perinteisten kasvilääkevalmisteiden rekisteröintihakemusta, sen tulee huomioida kasvilääkevalmistekomitean laatimat monografiat ja luettelo. Kasvilääkevalmisteiden tulee täyttää Euroopan farmakopean laatuvaatimukset. Tunnustamismenettelyä sovelletaan sekä myyntiluvan vaativiin kasvilääkevalmisteisiin että rekisteröitäviin perinteisiin kasvilääkevalmisteisiin.

Anna-Liisa Enkovaara

Uusia julkaisuja ja määräyksiä Lääkelaitokselta

Sekä Lääkelaitoksen ja Kansaneläkelaitoksen toimittama Kapselia 34 Sydämen vajaatoiminnasta että Lääkelaitoksen toimittamaa opasta **Opioidit pitkäaikaisessa kivussa** saa Lääkelaitokselta, puh. (09) 4733 4289, faksi (09) 4733 4297, sähköposti maarit.laakso@nam.fi.

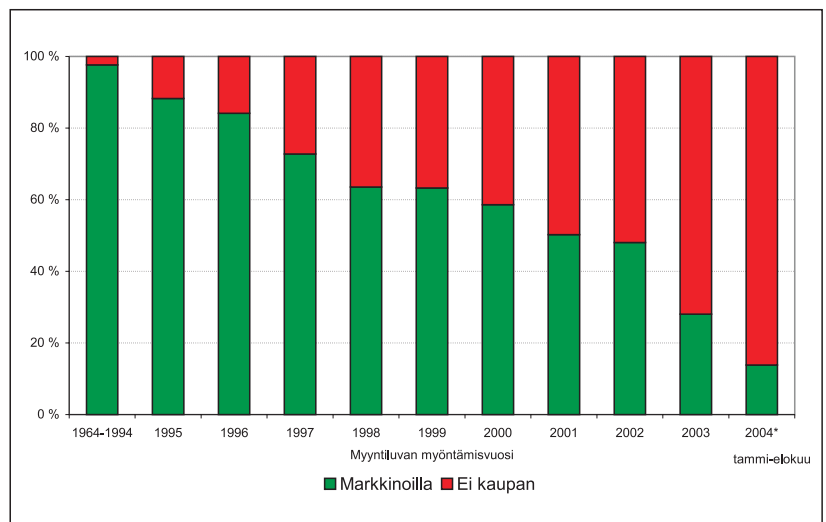
Ihmiseen kohdistuvat kliiniset lääketutkimukset -määräys ja **Tuotevirheet**-määräys on tulostettavissa verkkosivuilla www.nam.fi/Lainsaadanto/Laakelaitoksen_määräyskokoelma. Painetun version voi tilata Edita Publishing Oy:stä, puh. 020 450 2380.



Täsmennettyä tietoa lääkkeiden saatavuudesta

Lääkelaitos on seurannut lääkevalmisteiden kaupanoloa lääkevalmistetasolla 1980-luvun puolivälistä lähtien ja vuodesta 1997 alkaen nykyisessä myyntilupatietojärjestelmässä pakkaustasolla. Kesällä 2004 täydennettiin kaupanolotietoja vertaamalla myyntilupatietokannan tietoja lääkemyyntirekisterin tietoihin.

Lääkelaitos julkaisee syksyn aikana verkkosivuilla maksuttoman hakupalvelun, josta voi hakea sekä ihmisille että eläimille tarkoitettujen lääkevalmisteiden julkisia tietoja (www.nam.fi/). Palvelu käsittää sekä voimassa olevat myyntiluvat että peruuntuneet, markkinoilta poistetut lääkevalmisteet. Palvelussa kerrotaan myös, onko myyntiluvallinen lääkevalmiste kaupan vai ei. Tämän vuoksi on välttämätöntä, että myyntiluvan haltijat ilmoittavat lääkevalmisteen kauppaan tuonnista Lääkelaitokselle.



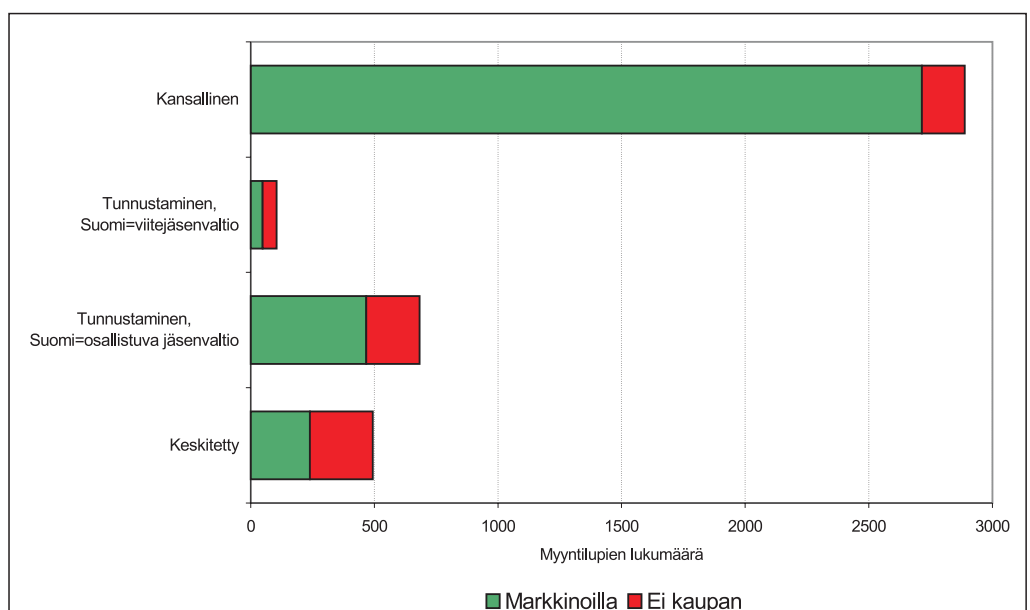
Kuva 1. Lääkkeiden saatavuus Suomessa myyntiluvan myöntämisen vuoden mukaan

Miltä tilanne näyttää nyt?

Lääkelaitoksen myyntilupatietojärjestelmän mukaan noin kolmannes voimassa olevista myyntiluvallisista lääkevalmisteista ei ole markkinoilla. Mitä uudempi lupa on, sitä todennäköisemmin sitä ei ole ehditty tuoda kauppaan (kuva 1).

Voimassa olevia myyntilupia, joiden lupa on myönnetty kolme vuotta sitten (ks. s. 3), on noin 4 170 kpl. Näistä noin 700 lääkevalmistetta (n. 17 %) ei ole kaupan Suomessa. Noin 15–20 % näistä 700 lääkevalmisteesta on voinut olla aiemmin kaupan, mutta lääkepakkauksia ei ole saatavana tällä hetkellä.

Nämä kolme vuotta vanhemmat myyntiluvat (4 170 kpl) jakautuvat myyntilupamenettelyn mukaan seuraavasti (kuva 2). Keskitetyn menettelyn kautta saaneista lääkevalmisteista on tuotu Suomessa kauppaan vain 48 % ja tunnustamismenettelyn, jossa Suomi on viitejäsenvaltiona, myyntiluvista vain 46 %. Sen sijaan kansallisista myyntiluvista 94 % on kaupan Suomessa.



Kuva 2. Ennen 1.9.2001 myönnettyt myyntiluvat ja 1.9.2004 mennessä kauppaan tuotujen lääkevalmisteiden osuudet